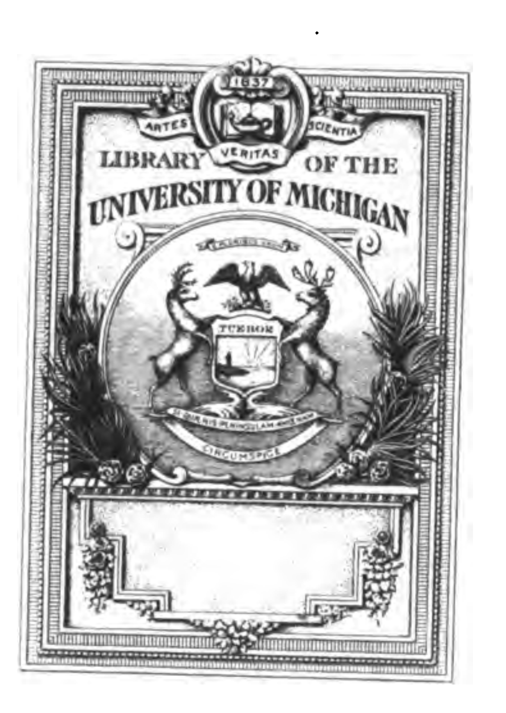
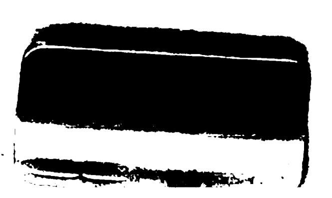
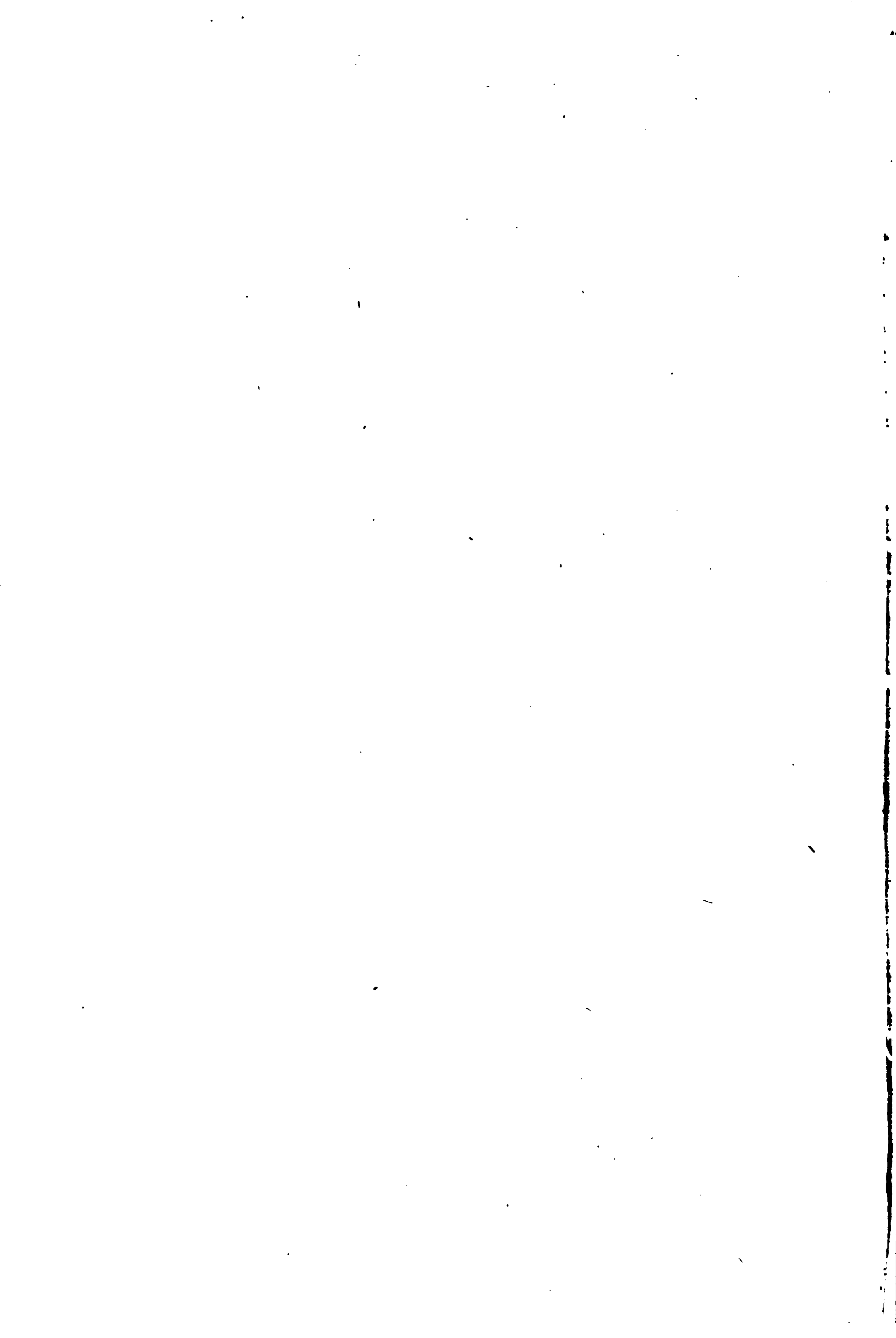



1837
ARTES
VERITAS
SCIENTIA
LIBRARY OF THE
UNIVERSITY OF MICHIGAN
TUEBOR
CIRCUMSPICE





Handbuch der biologischen Arbeitsmethoden

herausgegeben von

Prof. Dr. Emil Abderhalden.

Handbuch der biologischen Arbeitsmethoden.

Unter Mitarbeit von zahlreichen Fachmännern

herausgegeben von

Geh. Med.-Rat Prof. Dr. med. et phil. h. c. **Emil Abderhalden,**
Direktor des Physiologischen Instituts der Universität Halle a. d. Saale.

Abteilung I:
Chemische Methoden.
Teil 9.

Urban & Schwarzenberg

Berlin
N. 24, Friedrichstraße 105b

Wien
I., Maximilianstraße 4

1920.

Spezielle chemische Methoden.

Alkaloide.

Von

Prof. Dr. **Julius Schmidt**-Stuttgart

und

Prof. Dr. **Viktor Grafe**-Wien.

Mit 15 Textabbildungen.

Urban & Schwarzenberg

Berlin
N. 24, Friedrichstraße 105b

Wien
I., Maximilianstraße 4

1920.

Gen. Verz.

INHALTSVERZEICHNIS.

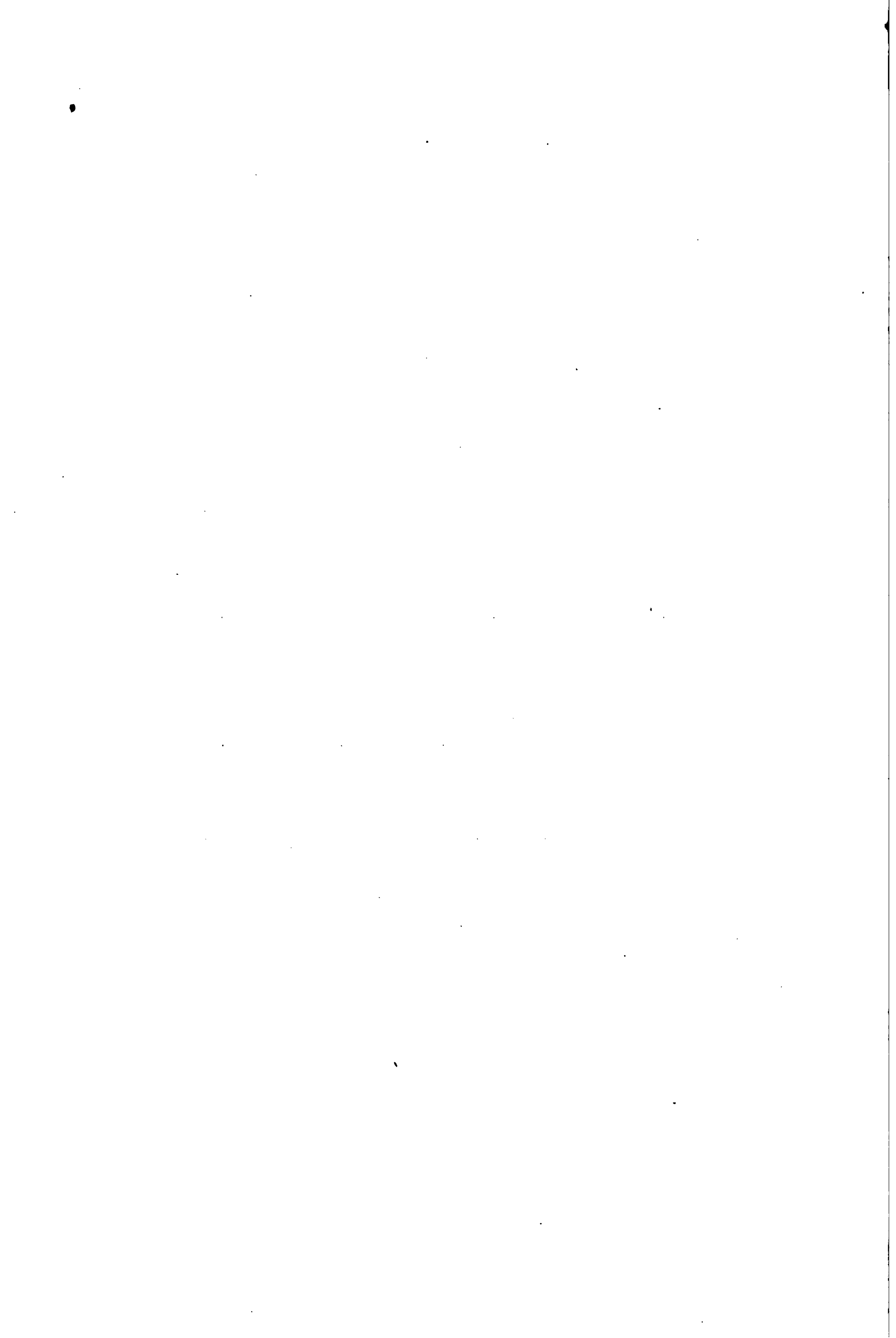
Seite

Nachweis von Alkaloiden,

bearbeitet von Prof. Dr. Viktor Grafe, Wien.

Alkaloide (ihre Struktur, Abbau- und Aufbaustudien),
bearbeitet von Prof. Dr. Julius Schmidt, Stuttgart.

Nachträge.



Lieferung

Handbuch der biologischen Arbeitsmethoden

Unter Mitarbeit von über 400 bedeutenden Fachmännern herausgegeben von

Geh. Med.-Rat Prof. Dr. Emil Abderhalden

Direktor des Physiologischen Institutes der Universität Halle a. d. Saale

Abt. I, Chemische Methoden, Teil 9

Spezielle chemische Methoden

Julius Schmidt-Stuttgart und
Viktor Grafe-Wien:

Alkaloide

Mit 15 Textabbildungen



Berlin N 24
Friedrichstraße 105 B

Urban & Schwarzenberg
1920

Wien I
Maximilianstraße 4

Das »Handbuch der biochemischen Arbeitsmethoden« ist vergriffen. Ein neues, weit umfassenderes und reichhaltigeres Werk soll als Neuauflage an seine Stelle treten. In großzügiger Weise hat Geheimrat Abderhalden sich entschlossen, zugleich mit den Grenzen des Gebietes auch den Stab der bisherigen Mitarbeiter zu erweitern. Über 400 Gelehrte sind hiefür gewonnen und eine große Anzahl Arbeiten bereits im Druck. Das neue Werk, das nunmehr ein

Handbuch der gesamten biologischen Arbeitsmethoden

werden soll, wird 13 größere Abteilungen mit zum Teil mehreren Bänden umfassen und seine Hauptaufgabe darin sehen, **dem Forscher ein wirklich brauchbares Handwerkszeug zu geben, das ihm die Möglichkeit bietet, nach den dargestellten Methoden ohne weitere Hilfsmittel sofort arbeiten zu können.** Es soll das Beste gegeben werden, was heute zu bieten ist. In möglichst rascher Folge werden gleichzeitig Arbeiten aus den verschiedensten Abteilungen erscheinen.

Schon das »Handbuch der biochemischen Arbeitsmethoden«, das nur einen kleinen Teil der Arbeitsgebiete des nun erscheinenden »Handbuches der biologischen Arbeitsmethoden« umfaßte, bildete laut einstimmigem Urteil der Fachpresse ein ganz unentbehrliches biochemisches Nachschlagewerk, wie es in der Literatur bisher noch nicht existierte. Unser neues Handbuch, das außer den chemischen, physikalischen, biologischen und morphologischen Methoden auch die Methoden der experimentellen Psychologie sowie die Methoden zur Erforschung der Leistungen des tierischen und des Pflanzenorganismus und einzelliger Lebewesen, schließlich auch Methoden der Immunitätsforschung und Methoden der Geologie, Mineralogie, Palaeobiologie, Geographie usw. bringt, wendet sich an viel weitere Kreise und soll wegen seines großen Umfanges auch in einzelnen Teilen abgegeben werden. Ein jeder wird also die Möglichkeit haben, falls ihm die Abnahme des Gesamtwerkes zu kostspielig sein sollte, sich nur die Arbeitsmethoden seines Spezialgebietes anzuschaffen. Die Ausgabe erfolgt in einzelnen Heften nach Maßgabe des vorhandenen Stoffes. Die Hefte enthalten stets abgeschlossene Arbeiten, entweder einen größeren oder mehrere zusammengehörige Beiträge und sind auch einzeln käuflich. Der Preis der einzelnen Lieferung wird jeweils nach dem Umfange bestimmt. Die zu einem Bande gehörenden Arbeiten sind mit fortlaufenden Seitenzahlen versehen und werden nach Erscheinen in Bänden zusammengefaßt. Eine große Anzahl von Arbeiten ist bereits im Druck, für möglichst schnelles Erscheinen der übrigen ist Sorge getragen.

* * *

Eine Inhaltsübersicht des Werkes sowie ein Verzeichnis sämtlicher Mitarbeiter folgen auf der 3. und 4. Umschlagseite.

Vorwort.

Auf allen Gebieten der Forschung hat die Spezialisierung die höchsten Triumphe gefeiert. Die Verwendung einer ganzen Forscherkraft auf ein bestimmtes Problem hat zu immer feineren und immer einwandfreieren Methoden geführt und damit immer schärfere und eindeutigere Fragestellungen ermöglicht. So schoß denn da und dort ein Gipfel der wissenschaftlichen Forschung nach dem anderen in die Höhe. Sie blieben zunächst isoliert. Doch nicht lange dauerte es, bis weit über die Einzelforschungen hinaus Beziehungen zu anderen Forschungsgebieten gefunden waren. Ganz von selbst gliedern sich scheinbar vollständig eigenartige, für sich bestehende Gebiete an bereits vorhandene an. In buntem Wechselspiel wird bald da, bald dort die Fahne der Wissenschaft nach dieser oder jener Richtung weit vorangetragen. Schließlich finden sich immer wieder Anschlüsse. Nie war das Bestreben größer als jetzt, von Gebiet zu Gebiet Brücken zu schlagen und alles in eine Einheit zusammenzufassen, was man unter Biologie im weitesten Sinne des Wortes umfassen kann. Die Pioniere für diese Umfassung scheinbar heterogener Forschungsgebiete sind die Methoden und die geistige Arbeit, die mit kühnem Fluge durch Theorien und Hypothesen Tatsachen zu ordnen und in Wechselbeziehung zu bringen sucht.

Jeder Forscher hat das Bedürfnis, dieser oder jener Fragestellung über den mehr oder weniger engen Rahmen seines Forschungsgebietes hinaus nachzugehen. Bald zeigen sich Schwierigkeiten. Ungewohnte Methoden sind notwendig, um die Brücke zu anderen Gebieten zu schlagen. An Stelle einer bestimmten Methode trifft man auf mehrere. Welche ist nun die einwandfreieste? Bevor diese Frage entschieden ist, läßt mancher Forscher aus Mangel an Zeit den Vorsatz fallen, eine bestimmte Arbeit durchzuführen.

Hier möchte das groß angelegte Handbuch der biologischen Arbeitsmethoden helfend eingreifen. In ihm soll nicht nach Vollständigkeit gestrebt werden. Das Handbuch verfolgt vielmehr ausschließlich praktische Zwecke. Es sollen nur diejenigen Methoden zur Darstellung gelangen, die sich voll bewährt haben. Alle anderen und solche, die überholt sind, sind nicht erwähnt. Das Handbuch soll ein rechtes Arbeitsbuch sein. Nach den Schilderungen der Methoden soll direkt gearbeitet werden können. Zahlreiche Abbildungen erleichtern das Verständnis.

Das Handbuch der biologischen Arbeitsmethoden wird ein Dokument des Standes der gesamten biologischen Wissenschaften darstellen, wie es kein zweites gibt. Die Art der Methoden auf jedem einzelnen Gebiete spricht beredter für den Stand der Forschung als jede noch so glänzende Darstellung der Ergebnisse.

Möge das Handbuch seinen Zweck erfüllen, recht vielen Forschern ein zuverlässiger und nie versagender Führer zu sein. Möge es darüber hinaus Anregung geben und befruchtend wirken. Damit das Handbuch seinen vollen Wert behält, ist es notwendig, daß die Forscher der ganzen Welt mitarbeiten, auf Lücken und Fehler aufmerksam machen und selbst dazu beitragen, daß neue Methoden weitesten Kreisen in kürzester Zeit bekannt werden.

Halle a. d. S., im Frühjahr 1920.

Emil Abderhalden.

Nachweis von Alkaloiden.

Von **V. Grafe**, Wien.

Der Nachweis von Alkaloiden, soweit er makrochemisch in Angriff genommen wird, beginnt mit ihrer Extraktion aus dem Pflanzenmaterial, nachdem durch eine Vorprüfung die Anwesenheit von Alkaloiden festgestellt ist. Dazu werden 5—10 *g* des Untersuchungsmaterials mit schwach durch Weinsäure angesäuertem Wasser am Dampfbade erwärmt und der wässerige Auszug nach dem Erkalten geprüft.

Wie *Stas-Otto* festgestellt hat, sind die Alkaloidtartrate in verdünntem Alkohol und Wasser löslich, während die Alkaloide selbst aus saurer und wässeriger Lösung nicht durch Äther auszuschütteln sind, vielmehr erst durch Alkalien, Alkalikarbonate oder Oxyde der Erdalkalien aus ihren Salzen in Freiheit gesetzt werden müssen. Eine Ausnahme davon bilden Colchicin und Veratrin, die mit Äther auch bei Gegenwart freier Säure ausgeschüttelt werden können, andrerseits Morphium, das mit ätzenden Alkalien Verbindungen liefert, die im Äther unlöslich sind. Hier muß mit Ammoniak zur Zerlegung der Alkaloidsalze vorgegangen werden. Die Extraktion nach *Stas-Otto* wird also derart durchgeführt, daß 25 bis 30 *g* der Pflanzensubstanz mit der fünffachen Menge Alkohol eine halbe Stunde am Rückfluß erhitzt werden, wobei der Alkohol so viel Weinsäure enthalten muß, daß die Flüssigkeit schwach sauer ist (man verwende keinen Überschuß an Säure) und auch nach der Extraktion schwach sauer erscheint, widrigenfalls die Extraktion mit einer größeren Menge Säure wiederholt werden müßte. Das Filtrat wird, nachdem der Alkohol abdestilliert wurde (man destilliere nicht völlig bis zur Trockene und vermeide zu langes Erhitzen), mit warmem Wasser angerührt und kalt filtriert. Ist das Filtrat nicht klar, so wird das ganze Verfahren wiederholt, d. h. zunächst bis zum Sirup eingedampft, wieder mit Alkohol aufgenommen etc. Sehr zweckmäßig zur Erlangung klarer Filtrate ist der Zusatz von etwas Traganth. Nun schüttelt man im Scheidetrichter mit Äther mehrmals aus; hier treten oft Emulsionsbildungen ein, die durch Zutropfenlassen von Alkohol, durch leichtes Erwärmen, Hinzufügung von Bolus oder auch schon durch Schütteln des Scheidetrichters in achterförmigen Bewegungen entfernt werden können; auch Filtrieren durch ein angefeuchtetes Filter leistet gelegentlich gute Dienste. Für viele Alkaloide ist

Äther ein schlechtes Extraktionsmittel, das man besser durch Chloroform ersetzt; dieses neigt nun noch mehr als der Äther zur Emulsionsbildung, daher bedient man sich bei der Extraktion mit Chloroform besser der Perforationsmethode. Der Perforator wird mittels durchbohrten Stöpsels in einem Kolben angebracht, der 40—50 *g* $CHCl_3$ enthält und an seinem oberen Ende ein Rückflußkühler befestigt. In den Perforator kommt zuerst etwas Chloroform, darüber die zu extrahierende wässerige Flüssigkeit. Das Ganze wird am Wasserbad so erwärmt, daß 50—60 Tropfen in der Minute aus dem Perforator abtropfen. Der Vorgang soll mindestens zwei Stunden dauern. Man extrahiert mehrmals mit erneuerter Extraktionsflüssigkeit und bewahrt die einzelnen Partien getrennt auf. Die zurückbleibende wässerige Flüssigkeit wird nun mit starker NaOH alkalisch gemacht und wiederum mehrmals extrahiert, die Partien dieser Extraktion können vereinigt werden. Von allen Extrakten destilliert man die Lösungsmittel bis auf ca. 5 cm^3 ab und prüft die ausgeschiedenen Inhaltsstoffe (nötigenfalls durch Verdunsten in der Kälte und im luftverdünnten Raum, nachdem man zur Trockene gebracht hat) eventuell vorsichtig auf bitteren Geschmack, nach *Lassaigne* auf N und mit den gebräuchlichen Alkaloidfällungsmitteln wie Gerbsäure, Pikrinsäure, Pikrolonsäure, Platin- oder Goldchlorid, Kaliumquecksilberjodid, Jodjodkalilösung, Phosphormolybdänsäure etc. Dazu wird ein Tropfen dieser Lösung mit je einem Tropfen der klaren Flüssigkeit am Kobaltglas zusammengebracht, die man durch Auflösen des Rückstandes in sehr verdünnter Essigsäure erhalten hat. Nun können allerdings noch andere Stoffe die Stickstoffprobe und Fällungsreaktionen liefern, wie z. B. Betain und Cholin, die ja ebenfalls häufig in Pflanzen auftreten. Indessen lassen sich diese meist durch die für sie charakteristischen Reaktionen (z. B. Entwicklung von Trimethylamin beim Erwärmen mit KOH) von den Alkaloiden unterscheiden. Auch mikrochemische Untersuchung ohne oder nach vorhergegangener Sublimation liefern oft wertvolle Aufschlüsse.

Nach *E. Kohn-Abrest* (Compt. rend. de l'Acad. des sc. 155, 1179 [1912]) ist aktiviertes Aluminium ein gutes Mittel, um Spuren von Alkaloiden zu erkennen. Läßt man ein 3—4 *g* schweres Stück Aluminium, das durch 3 Minuten langes Eintauchen in 1%iger Sublimatlösung aktiviert worden war, 24 Stunden auf eine mit Weinsäure angesäuerte alkoholische Alkaloidlösung einwirken, so werden Strychnin, Chinin, Kokain etwa zur Hälfte, Nikotin fast völlig durch den gebildeten Niederschlag von $Al(OH)_3$ mitgerissen, während Morphin, Heroin, Narkotin, Kodein, Atropin, Brucin, Narcein, Antipyrin, Koffein, Veratrin davon nicht berührt werden; bei sehr geringen Alkaloidmengen empfiehlt sich eine Behandlung mit 10—12 *g* aktiviertem Aluminium pro Liter durch 24 Stunden. Morphin und Strychnin läßt sich so noch in Mengen von 0,0015% nachweisen, die erhaltenen Alkaloidrückstände sind sehr rein.

Hat die Vorprüfung die Anwesenheit von Alkaloiden wahrscheinlich gemacht, so destilliert man das grob gepulverte Material nach Durchfeuchtung mit Lauge oder Zusatz von festem MgO direkt, falls das Alkaloid flüchtig ist. Gewöhnlich extrahiert man aber vorher das Alkaloid entweder durch Wasser bzw. Alkohol oder zu 1—2% mit Schwefelsäure, Salzsäure oder Weinsäure angesäuertes Wasser bzw. Alkohol oder schließlich man mengt das gepulverte Material innig mit dem Alkali (MgO oder CaO), durchfeuchtet mit Wasser, trocknet die Masse und extrahiert mit Petroläther, Benzin, Benzol, Toluol, Xylol, Alkohol, Tetrachlorkohlenstoff, Äther, Azeton etc. Schließlich kann man mit alkalischen Lösungsmitteln extrahieren, indem man das aus käuflichem NH_4OH durch Erhitzen ausgetriebene NH_3gas nach Trocknung über CaO in das Extraktionsmittel einleitet. Im letzteren Fall ist es möglich, durch Verdunsten des Extraktionsmittels und Aufnehmen mit einer geeigneten Lösungsflüssigkeit nach Verdunsten derselben (eventuell im Vakuum) zum Rohalkaloid zu gelangen. Nach *G. D. Beal* und *St. E. Brady* (Journ. of Ind. and Engin. Chem., S. 48 [1915]) wird folgendermaßen gearbeitet:

Zur Isolierung von Alkaloiden aus dem Rohmaterial wird die feingepulverte Probe mit einer Mischung von Äther, Alkohol und Ammoniak extrahiert, der Extrakt mit n-H_2SO_4 ausgeschüttelt und die saure Lösung nach Neutralisieren mit Ammoniak mit Äther ausgezogen, die Ätherlösung mit trockenem HClgas gesättigt und verdampft oder mit überschüssiger wässeriger Salzsäure zur Trockene verdampft. Der gewogene Rückstand wird in Wasser gelöst und mit n-NaOH unter Verwendung von Phenolphtalein titriert.

Methylalkohol erhöht die Löslichkeit anderer Solventien gegenüber Alkaloiden, (*G. L. Schaefer*, Amer. Journ. of Pharm. 85, 439, [1913]).

	C_2H_5OH	CH_3OH	$CHCl_3$	C_6H_6	1 Teil C_2H_5OH + 4 Teile $CHCl_3$	1 Teil C_2H_5OH + 4 Teile C_6H_6	1 Teil CH_3OH + 4 Teile $CHCl_3$	1 Teil CH_3OH + 4 Teile C_6H_6
Morphin (Base) . . .	1:258	1:15	1:2500	unl.	1:150	1:500	1:22	1:40
Morphinsulfat	1:560	1:50	unl.	„	1:6100	1:7500	1:455	1:2500
Morphinhydrochl. . .	1:165	1:25	„	„	1:155	1:1120	1:50	1:395
Kodein (Base)	1:2	1:2	1:0,5	1:10	1:1	1:1,5	1:1	1:1
Kodeinsulfat	1:1260	1:225	1:9000	unl.	1:1090	1:2100	1:60	1:333
Diacetylmorphin (Base)	1:33	1:25	1:1,5	1:8	1:1,5	1:4	1:1,5	1:4
Diacetylmorphinchlorh.	1:11	1:9	1:3	unl.	1:22	1:140	1:5	1:15
Äthylmorphinchlorh. .	1:25	1:1,5	1:190	„	1:20	1:88	1:5	1:12
Koffein	1:95	1:110	1:55	1:98	1:6	1:35	1:4	1:20
Chinin	1:75	1:1,5	1:2	1:180	1:2	1:2	1:3	1:4
Cinchonidin	1:25	1:17	1:3,5	1:900	1:3,5	1:22	1:3,5	1:9
Cinchonin	1:205	1:160	1:110	1:2000	1:18	1:75	1:16	1:40

	C_2H_5OH	CH_3OH	$CHCl_3$	C_6H_6	1 Teil C_2H_5OH + 4 Teile $CHCl_3$	1 Teil C_2H_5OH + 4 Teile C_6H_6	1 Teil CH_3OH + 4 Teile $CHCl_3$	1 Teil CH_3OH + 4 Teile C_6H_6
Chinidin	1:45	1:150	1:4	1:84	1:3	1:8	1:4	1:15
Chininsulfat	1:250	1:32	1:370	unl.	1:8	1:190	1:5	1:21
Cinchonidinsulfat . .	1:150	1:3,5	1:650	„	1:5	1:65	1:5	1:11
Cinchoninsulfat . . .	1:13	1:1,5	1:100	„	1:25	1:14	1:3,5	1:3,5
Chinidinsulfat	1:20	1:2,5	1:12	„	1:3	1:12	1:3	1:5
Strychnin	1:182	1:250	1:6,5	1:150	1:4	1:20	1:4	1:15
Strychninsulfat	1:125	1:12	1:233	unl.	1:8	1:140	1:4	1:8
Strychninnitrat	1:270	1:290	1:80	„	1:20	1:150	1:25	1:106
Brucin.	1:1,5	1:1	1:5	1:60	1:3	1:3	1:1,5	1:2
Brucinsulfat	1:360	1:60	1:166	unl.	1:20	1:555	1:5	1:18

Nach Extraktion mit sauren Flüssigkeiten muß man die Alkaloide erst durch Zusatz von Alkalien abscheiden und gelangt unter Umständen durch eine passende Wahl verschiedener alkalischer Substanzen zu einer fraktionierten Fällung mehrerer gleichzeitig vorhandener Alkaloide. Will man die alkaloidhaltige Flüssigkeit reinigen, nimmt man nach Eindampfen wiederholt mit verdünntem Weingeist auf; oder man kann die neutralen oder sauren Extrakte mit geeigneten Alkaloidlösungsmitteln ausschütteln, nachdem man alkalisch gemacht hat. Oder man schüttelt die saure Flüssigkeit direkt zur Entfernung der Verunreinigungen aus, macht dann alkalisch und schüttelt neuerdings aus, wodurch man das Alkaloid in reinerer Form im Extrakt erhält. Nun schüttelt man diesen Extrakt mit angesäuertem Wasser, erhält darin das Alkaloid, macht wieder alkalisch, schüttelt wieder aus etc., wobei die fortschreitende Reinigung oft aus der helleren Färbung der Extrakte hervorgeht, während die auszuschüttelnde Flüssigkeit solange zu extrahieren ist, bis die gebräuchlichen Alkaloidreagenzien kein Alkaloid mehr anzeigen (bei wässerigen Flüssigkeiten kann diese Probe direkt, bei anderen nach Abdunsten der Flüssigkeit am Wasserbad und Aufnahmen mit saurem Wasser angestellt werden). Oder schließlich, man schlägt aus dem Extrakt durch Alkaloidfällungsmittel das Alkaloid nieder und gewinnt aus dem Niederschlag das Alkaloid durch Zersetzung zurück, worauf man es durch Ausschütteln reinigt. Hat man die unzersetzten Niederschläge mit organischen Lösungsmitteln aufgenommen und zersetzt erst nachher, so kann man Eiweißkörper fernhalten. Als Fällungsmittel kann Gerbsäure, Kaliumwismutjodidlösung (80 *g* basisches Wismutnitrat werden in 200 *g* HNO_3 von spezifischem Gewicht 1,18 gelöst und die Lösung in eine konzentrierte wässerige Lösung von 272 *g* IK gegossen. Die Flüssigkeit, in der KNO_3 auskristallisiert, wird auf einen Liter verdünnt), Phosphorwolfram- oder -molybdänsäure, Jodkaliquecksilberjodid, Platin- oder Goldchlorid dienen.

Die mit Wasser oder Alkohol fein angeriebenen Niederschläge werden mit Bleihydroxyd, Bleikarbonat, Zinkoxyd, Magnesiumoxyd oder Oxyde bzw. Hydroxyde anderer Erdalkalien zersetzt. Die Fällung mit Kaliumwismutjodid erfolgt in schwefelsaurer Lösung, der feuchte Niederschlag wird durch Kochen mit $BaCO_3$ zersetzt, aus dem Filtrat das Ba als $BaSO_4$, der IH durch Ag_2CO_3 und das Ag durch H_2S ausgefällt. Auch die fein verteilten Platin- oder Golddoppelsalze zersetzt man durch H_2S. Das in Lösung befindliche Alkaloid wird dann noch durch Ausschütteln oder durch Wiederholung derselben Operation oder durch Aufnehmen mit verschiedenen Lösungsmitteln etc. gereinigt. Die Gold- und Platindoppelsalze kristallisieren oft gut; überhaupt wird man in vielen Fällen behufs besserer Kristallisation aus den freien Basen in wässeriger oder alkoholischer Lösung durch Zusatz von Säure bis zum Neutralisationspunkt ein Salz herstellen, das beim Verdunsten des Lösungsmittels direkt auskristallisiert oder durch Alkohol aus der wässerigen, durch Äther aus der alkoholischen Lösung gefällt werden kann. Die Trennung mehrerer Alkaloide aus einem Gemisch kann durch Fällung mit verschiedenen Alkalien bzw. Ausschüttelung aus neutralen, mit fixen Alkalien oder mit NH_4OH alkalisch gemachten Lösungen bewirkt werden, indem eben das eine Alkaloid aus neutraler, das andere aus ätzendalkalischer, das dritte aus ammoniakalischer Lösung in das Extraktionsmittel übergeht. Die Verwendung verschiedener Lösungsmittel bietet gleichfalls eine Möglichkeit der Trennung, fraktionierte Lösung oder Fällung oder fraktionierte Sättigung mit Säuren, indem man die Gesamtalkalität der Alkaloidlösung feststellt und nun zehnmal mit dem zehnten Teil der zur Neutralisation ausreichenden Säuremenge ausschüttelt und jede Fraktion für sich auf das darin enthaltene Alkaloid untersucht. Die quantitative Bestimmung richtet sich, wenn sie gravimetrisch vorgenommen wird, nach der Art des betreffenden Alkaloids und wird im speziellen Teil beschrieben. Zur maßanalytischen Bestimmung wird das Alkaloid durch ein Alkali in Freiheit gesetzt, in einer mit Wasser nicht mischbaren Flüssigkeit gelöst und n/10 HCl ausgeschüttelt. Dann wird mit Jodeosin, das in Äther gelöst ist, als Indikator, mit n/10 NaOH zurücktitriert, bis die untenstehende wässerige Flüssigkeit nach kräftigem Schütteln in der zum Titrieren benützten Schüttelflasche rosarot gefärbt bleibt. Gute Dienste leistet die Sublimation und Beobachtung der Kristallform bzw. Kristalleigenschaften.

Zum Nachweis der Alkaloide dienen 1. gewisse Reagentien, welche durch das Hervorrufen von N i e d e r s c h l ä g e n die Anwesenheit von Alkaloiden anzeigen, und 2. solche, welche durch die Entstehung bestimmter F ä r b u n g e n mitunter auch die Individualität des vorhandenen Alkaloids erkennen lassen.

Solche Fällungsreagentien, welche zumeist schon mit sehr verdünnten Alkaloidlösungen reagieren, sind:

Phosphormolybdänsäure, deren Fällungen weiß bis gelb sind und bei manchen Alkaloiden auf Zusatz von Ammoniak blau werden. Die Niederschläge sind flockig, voluminös und werden manchmal im Laufe der Zeit kristallinisch; in verdünnten Säuren unlöslich. werden sie bei Zusatz von Alkalien zersetzt. Zur Herstellung der Phosphormolybdänsäure geht man folgendermaßen vor: 150 *g* kristallisiertes, molybdänsaures Ammon $(NH_4)_6Mo_7O_{24} + 4H_2O$ werden in 1 *l* Wasser gelöst und die Auflösung allmählich in 1 *l* Salpetersäure (spez. Gew. 1,2) gegossen. Zu dieser Mischung gibt man eine Lösung von Natriumphosphat so lange hinzu, bis kein Niederschlag mehr entsteht (unter schwachem Erwärmen) und filtriert den hellgelben, schweren, pulverigen Niederschlag von Ammoniumphosphormolybdat $(NH_4)_3PO_4 . 12MoO_3$ ab, wäscht mit Wasser nach und suspendiert in einer Sodalösung. Nachdem Lösung eingetreten ist, wird am Wasserbad eingedampft und die Ammonsalze durch gelindes Glühen verjagt. Zweckmäßig befeuchtet man wiederholt mit Salpetersäure und glüht wieder. Schließlich wird der Glührückstand in Wasser, dem ein wenig Salpetersäure zugefügt wurde, gelöst, so daß auf 1 Teil Rückstand 10 Teile Wasser kommen; nach dem Filtrieren ist das Reagens fertig.

Wismutjodidjodkalium: Die mit Schwefelsäure angesäuerten Alkaloidlösungen liefern orangerote, amorphe Niederschläge (Solanin, Digitalin, Veratrin, Narcein werden nicht gefällt).

Wismutjodid BiJ_3 wird in einer gesättigten Jodkalilösung in gelinder Wärme gelöst und noch so viel Jodkalilösung hinzugefügt, als zur Lösung BiJ_3 verwendet wurde.

Tannin (Gerbsäure) gesättigte Lösungen, ist relativ am wenigsten empfindlich.

Da nicht alle Alkaloide mit jedem der genannten Reagenzien gleich empfindlich reagieren, ist es zweckmäßig, mit allen dreien die Probe anzustellen.

Perchlorsäure hat sich bei der Fällung von Alkaloiden und besonders auch bei der Trennung von Strychnin, Bruzin einerseits, Berberin, Hydrastin andrerseits bewährt.[1])

Pikrolonsäure; 4-Nitro-1-p-nitrophenyl-3-methylpyrazolon

$N . C_6H_4 . NO_2$

$N \quad\quad C . OH$

$H_3C . C — C . NO_2$

liefert schwer lösliche Salze und kann auch zur Isolierung und näheren Bestimmung der Alkaloide dienen. Die Darstellung der Pikrolonsäure,

[1]) *Gomberg* und *Cone*, *Liebigs* Annalen. **376**. 194 (1910); *K. A. Hoffmann* und Mitarbeiter, Ber. d. Deutschen chem. Ges. **43**. 2624 (1910). **44**. 1766 (1911); siehe auch „Die Alkaloidchemie in den Jahren 1907—1911“ von *J. Schmidt*. Stuttgart 1911.

welche mit Vorteil auch zur quantitativen Alkaloidbestimmung verwendet wird, erfolgt nach *Knorr* und *Bran* (Dissertation, Jena 1899) und *Knorr* und *Zeine* (Dissertation, Jena 1906) folgendermaßen: 90 cm^3 reiner Salpetersäure von 99,5% werden mit Wasser unter Kühlung auf 100 cm^3 zu einer 90%igen Säure vom spez. Gew. 1,495 verdünnt; 600 cm^3 dieser Säure werden in einem großen Erlenmeyerkolben von 2—3 *l* Inhalt gefüllt und von außen gut durch Eiswasser gekühlt. In diese Säure gibt man 200 *g* Phenylmethylpyrazolon nach und nach in Portionen von ca. 1 *g* hinein. Das Phenylmethylpyrazolon löst sich in dieser Säure mit dunkelbrauner Farbe und das jedesmalige Eingeben von Substanz ist von einer kräftigen Reaktion begleitet, deren Verlauf man unter tüchtigem Umschütteln abwartet, bevor man frische Substanz zugibt. Auf diese Weise kann man die Temperatur leicht zwischen 10 und 15° halten. Ist die Säure (nach Zusatz von etwa 100 *g*) mit Phenylmethylpyrazolon gesättigt, so beginnt eine reichliche Kristallisation. Doch kann man bei häufigem Umschütteln unbeschadet weiter Phenylmethylpyrazolon zugeben und so mit 600 cm^3 HNO_3 von 90% ca. 200 *g* Phenylmethylpyrazolon nitrieren. Die Kristallmasse wird von der Mutterlauge durch Absaugen über Glaswolle befreit, zuerst mit schwächerer Salpetersäure und dann mit Wasser nachgewaschen, bis das Waschwasser keine saure Reaktion mehr zeigt. Man erhält so das Trinitrophenylmethylpyrazolon in groben, würfelartigen Kristallen von gelbbrauner Farbe. Das feinzerriebene Rohprodukt wird zum Zwecke der Verseifung mit der sechsfachen Menge 33%iger Essigsäure auf dem Wasserbade unter fortwährendem Umschütteln bis auf 60° erwärmt.

Die in der Flüssigkeit suspendierten gelbbraunen Kristalle färben sich nach und nach gelbgrünlich und das Rohprodukt verschwindet, während eine flockige Kristallmenge die ganze Flüssigkeit erfüllt. Nach 20 bis 40 Minuten ist die Verseifung vollendet. Man läßt die Reaktionsmasse erkalten, filtriert und wäscht mit Wasser aus. Die Reinigung der erhaltenen rohen Pikrolonsäure geschieht durch das Natriumsalz. Das Verseifungsprodukt wird in Sodalösung zerrieben. Die Pikrolonsäure wandelt sich unter Entwicklung von Kohlensäure sofort in das gelbe Natriumsalz um; ist alles umgesetzt, so preßt man die Mutterlauge von den Kristallen ab. Aus verdünntem Alkohol 1 : 3 läßt sich das Salz gut umkristallisieren. Man erhält es in feinen, gelben Nädelchen, die konzentrisch gruppiert sind. Das Natriumsalz läßt sich leicht zerlegen, wenn man es mit 20%iger HCl erwärmt. Die Pikrolonsäure scheidet sich als gelbes, mehliges Pulver ab, das man nach dem Absaugen tüchtig mit Wasser nachwäscht.

Kaliumquecksilberjodid (*Mayers* Reagens) gibt mit den meisten Alkaloiden weiße oder gelbliche, meist amorphe Niederschläge, die nach 24 Stunden deutlich kristallinisch werden. Besonders zum Nachweis von Nikotin und Coniin geeignet. 13,5 *g* HgJ_2 und

49,8 *g* JK werden zu 1 *l* Wasser gelöst. Die für quantitative Zwecke verwendete *Mayer*sche Lösung ist eine n/20-Lösung und enthält 6,775 *g* $HgCl_2$ und 25 *g* KJ auf 1 *l*.

A r o m a t i s c h e   N i t r o v e r b i n d u n g e n[1]), besonders Nitrophenole, haben sich als Alkaloidfällungsmittel bewährt und geben

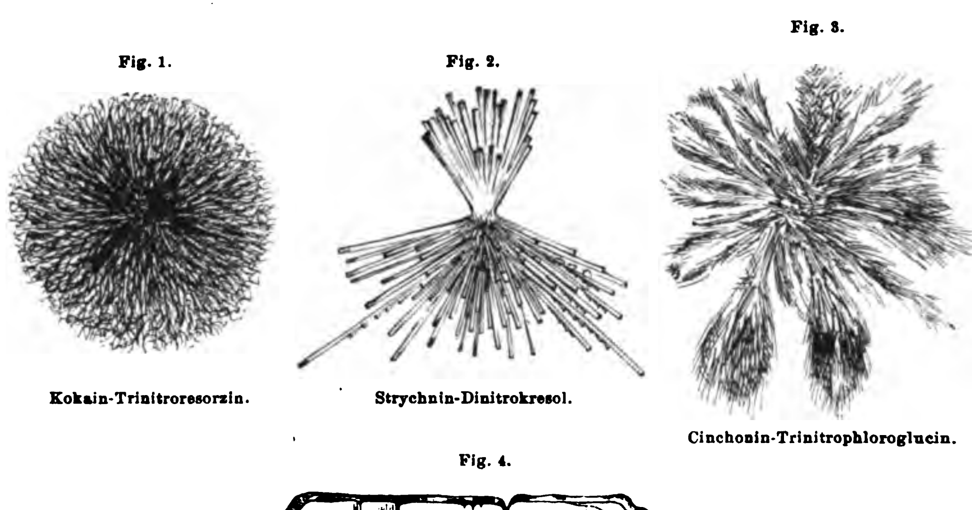


Fig. 1. Kokain-Trinitroresorzin.

Fig. 2. Strychnin-Dinitrokresol.

Fig. 3. Cinchonin-Trinitrophloroglucin.

Fig. 4. Arekolin-Trinitrophloroglucin.

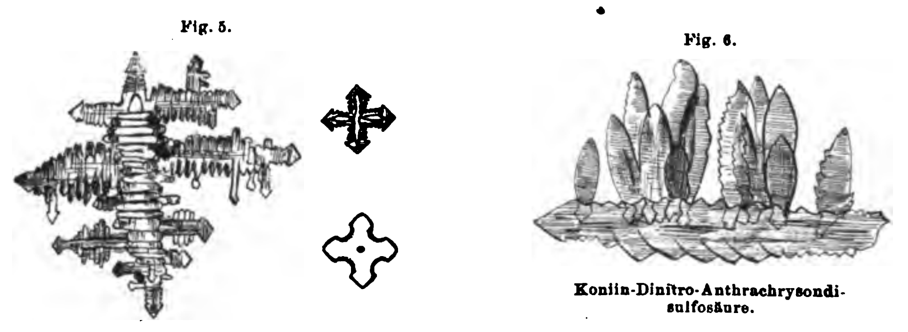


Fig. 5. Hordenin-Trinitrothymol.

Fig. 6. Koniin-Dinitro-Anthrachrysondisulfosäure.

manchmal so charakteristische Niederschläge, daß sie zur Identifizierung des Alkaloids dienen können, wie die Abbildungen aus der zitierten Originalarbeit beweisen (Fig. 1—12). In den weitaus meisten Fällen erfolgen die Niederschläge sofort. In der nachstehenden, der ge-

[1]) *Rosenthal* und *Görner*, Zeitschr. f. analyt. Chem. **49**. 340 (1910).

nannten Arbeit entnommenen Tabelle sind die Fällungsgrenzen durch zwei Zahlenwerte bestimmt, von welchen die kleinere den Verdünnungsgrad anzeigt, bei welchem innerhalb einer Minute noch eine deutlich

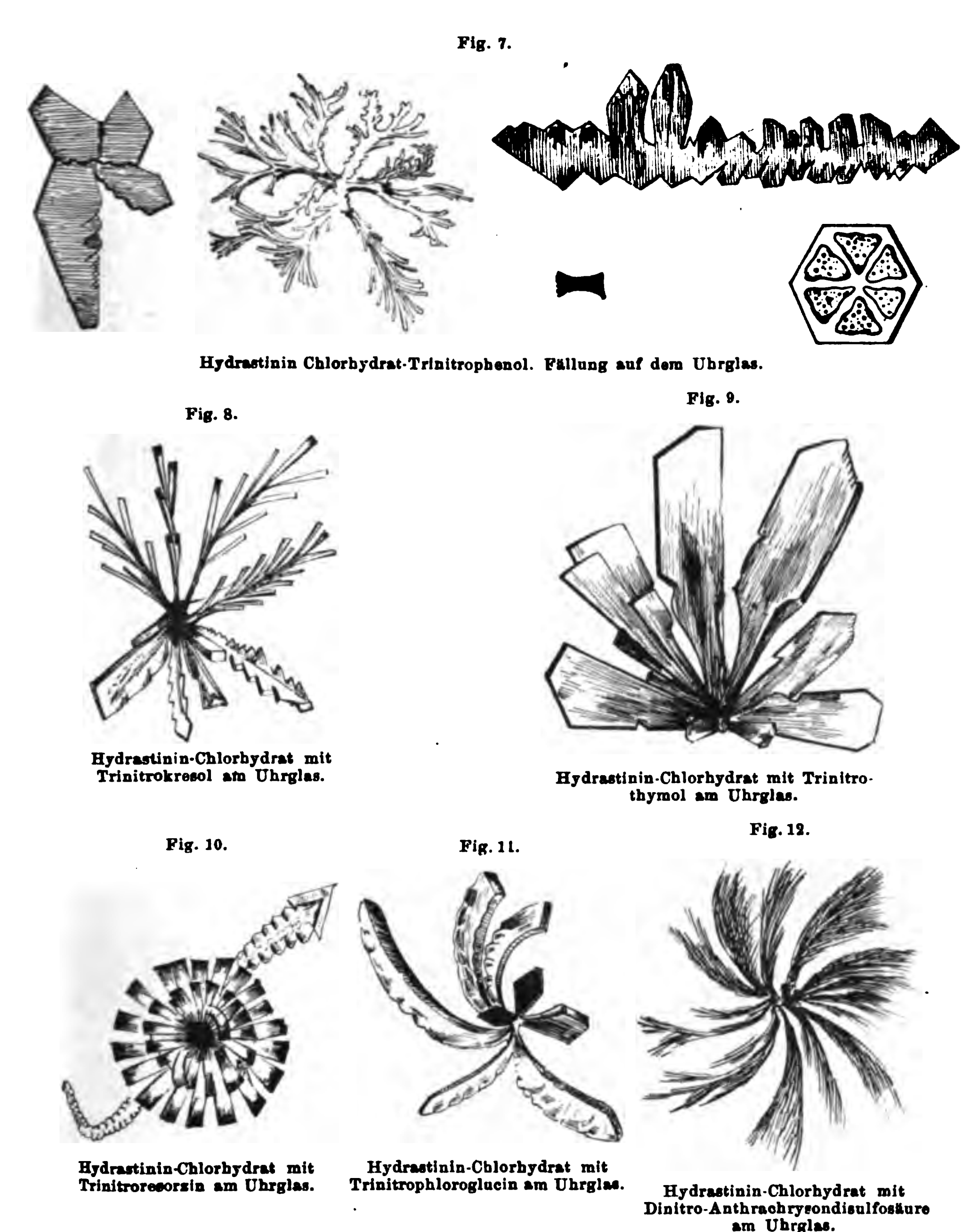


Fig. 7.

Hydrastinin Chlorhydrat-Trinitrophenol. Fällung auf dem Uhrglas.

Fig. 8.

Hydrastinin-Chlorhydrat mit Trinitrokresol am Uhrglas.

Fig. 9.

Hydrastinin-Chlorhydrat mit Trinitrothymol am Uhrglas.

Fig. 10.

Hydrastinin-Chlorhydrat mit Trinitroresorzin am Uhrglas.

Fig. 11.

Hydrastinin-Chlorhydrat mit Trinitrophloroglucin am Uhrglas.

Fig. 12.

Hydrastinin-Chlorhydrat mit Dinitro-Anthrachrysondisulfosäure am Uhrglas.

sichtbare Fällung eintrat, während die größere Zahl die Verdünnung anzeigt, bei welcher keine Reaktion mehr erfolgt. Eintretende Kristallbildung ist durch einen Stern bezeichnet.

	m-Nitrophenol	p-Nitrophenol	Dinitro-phenol	Dinitro-kresol	Dinitro-naphtol	Dinitro-naphtolsulfo-säure	Dinitroanthra-chrysondisulfo-säure	Trinitrophenol
Aconitin . . .	2.000—2.500	1.400 - 1.500	—	—	—	100—150	450—500	1.900—2.000
Alypin	1.800—1.900	1.400—1.500	—	—	—	100—150	2.500—3.000	5.000—6.000*
Antipyrin . . .	200—250	150—200	—	—	—	—	—	300—350*
Arecolin . . .	—	—	—	—	—	—	—	—
Atropin	—	—	—	—	—	—	250—300	300—400*
Berberin . . .	21.000—22.000	20.000—21.000	700—800	200—250	—	900—1.000	1.500—1.600	19.000—20.000
Brucin	2.500—3.000	1.900—2.000	—	—	—	6.000—7.000	1.400—1.500	5.000—6.000
Chinidin . . .	1.500—1.600	1.500—1.600	100—150	300—350	500—600	2.000—2.500	6.000—7.000	40.000—45.000
Chinin . . .	2.000—2.500	2.000—2.500	200—250	500—600	500—600	2.000—2.500	6.000—7.000	50.000—55.000
Cinchonin . . .	3.000—3.500	2.000—2.500	100—150	250—300	400—450	1.900—2.000	6.000—7.000	50.000—55.000
Dionin	—	—	—	—	—	—	450—500	900—1.000
Emetin . . .	9.000—10.000	2.500—3.000	—	500—600	—	2.000—2.500	4.500—5.000	21.000—22.000
Eukain	500—600	300—350	—	—	—	400 - 450	2.000—2.500	3.000—3.500
Eumydrin . . .	—	—	—	—	—	—	800—900*	200—250
Euporphin . . .	2.000 - 2.500	900—1.000	—	—	—	1.100—1.200	2.000—2.500	6.000—7.000
Heroin	—	—	—	—	—	150—200	900—1.000	1.900—2.000
Hydrastin . . .	—	—	—	—	—	1.000—1.100	4.500—5.000	10.000—11.000
Hydrastinin . .	400—500	250—300	—	—	—	—	700—800*	600—700*
Kodein	—	—	—	—	—	—	450—500	600—700
Koffein	—	—	—	—	—	—	—	—
Kokain	700—800	300—350	—	—	—	—	1.400—1.500	1.400—1.500
Kolchizin . . .	1.100—1.200	1.000—1.100	—	—	—	—	—	—
Koniin	—	—	—	—	—	—	9.000—11.000*	—
Morphin . . .	—	—	—	—	—	—	200—250	300—350
Nikotin	—	—	—	—	—	—	900—1.000	3.000—4.000*
Novokain . . .	—	—	—	—	—	—	700—800	1.400—1.500*
Pelletierin . . .	—	—	—	—	—	450—500	900—1.000	1.000—1.100
Pilokarpin . . .	—	—	—	—	—	—	450 - 500	700—800*
Stovain	200—250	100—150	—	—	—	—	1.400—1.500	1.100—1.200*
Strychnin . . .	2.000 - 2.500*	1.400—1.500	100 - 150	100—150*	100—150	800—900	3.000—3.500	9.000—10.000
Veratrin	2.000 2.500	1.300 1.400	—	—	—	800—900	1.400—1.500	2.500—3.000

	Trinitrokresol	Trinitrothymol	Trinitroresorzin	Trinitrophloro-gluzin	Trinitro-naphtol	Tetranitro-phenolphtalein	Hexanitro-diphenylamin
Aconitin . . .	1.400—1.500	2.000—2.500	1.400—1.500	2.000—2.500	500—600	1.900—2.000	4.500—5.000
Alypin	2.500—3.000*	4.000—4.500	2.500—3.000	4.000—4.500	1.400—1.500	900—1.000	2.000—2.100
Antipyrin . . .	200—250*	300—350*	1—200	400—450*	—	—	—
Arecolin . . .	—	—	—	1—200*	—	150—200	6.000—6.500
Atropin	350—400*	600—700*	250—300	350—400	150—200	900—1.000	40.000—45.000
Berberin . . .	17.000—18.000	19.000—20.000	19.000—20.000	19.200—20.000	14.000—15.000	22.000—23.000	5.000—6.000
Brucin	5.000—6.000	10.000—11.000	5.000—6.000	5.000 6.000	5.000—6.000	5.000—6.000	20.000—21.000
Chinidin . . .	40.000—45.000	45.000—50.000	35.000—40.000	35.000—40.000	24.000—25.000	24.000—25.000	40.000—45.000
Chinin	50.000—55.000	50.000—55.000	30.000—35.000	35.000—40.000	30.000—35.000	19.000—20.000	25.000—30.000
Cinchonin . . .	50.000—55.000	50.000—55.000	30.000—35.000	25.000—30.000*	7.000—8.000	10.000—11.000	30.000—35.000
Dionin	500—600	800—900*	400—500	600—700*	300—350	800—900	20.000—21.000
Emetin	20.000—21.000	24.000—25.000	19.000—20.000	19.200—20.000	12.000—13.000	9.000—10.000	10.000—11.000
Eukain	3.000—3.500	4.500—5.000	2.500—3.000	4.500—5.000	100—150	30.000—35.000	35.000—40.000
Eumydrin . . .	—	150—200	100—150	300—350*	—	100—150	24.000—25.000
Euporphin . . .	4.000—5.000	6.000—7.000	5.000—6.000	7.000—8.000	6.000—7.000	4.000—5.000	12.000—16.000
Heroin	1.400—1.500	1.900—2.000	1.400—1.500	1.900—2.000	1.900—2.000	2.500—3.000	25.000—30.000
Hydrastin . . .	900—1.000	11.000—12.000	8.000—9.000	8.000—9.000	6.000—7.000	4.000 5.000	13.000—14.000
Hydrastinin . .	250—300*	700—800*	450—500*	1.600—1.700*	500—600	500—600	25.000—30.000
Kodein	450—500	500—600	400—500*	600—700	300—400	1.100—1.200	24.000—25.000
Koffein	—	—	—	—	—	—	—
Kokain	600—700	1.900—2.000	2.000—2.500*	2.000—2.500	800—900*	1.400—1.500	20.000—21.000
Kolchizin . . .	—	—	—	—	—	800—900	2.500—30.000
Koniin	—	—	—	—	—	450—500	10.000—11.000
Morphin . . .	200—250*	250—300*	200—250	9.000—10.000	5.000—6.000	11.000—12.000	40.000 45.000
Nikotin	1.800—1.900*	5.000—6.000*	2.500—3.000*	1.100—1.200*	900—1.000	1.200—1.300	50.000—55.000
Novokain . . .	400—500	1.400—1.500	450—500	700—800*	300—400	1.100—1.200	30.000—35.000
Pelletierin . . .	1.000—1.100	1.000—1.100	1.000—1.100	700—800*	—	800—900	50.000—55.000
Pilokarpin . . .	700—800*	700—800*	700—800*	800—900*	500—600	900—1.000	30.000—35.000
Stovain	900—1.000*	1.100—1.200*	900—1.000*	3.000—4.000*	900—1.000	3.000—4.000	14.000—15.000*
Strychnin . . .	8.000—9.000	10.000—11.000	6.000—7.000	250—300*	100—150	900—1.000	10.000—11.000
Veratrin	2.500—3.000	2.500—3.000	2.000—2.500	3.000—3.500	1.600—1.700	7.000—8.000	9.000—10.000

Mit Chlorzinkjod liefern keine kristallisierten Produkte: Arecolin, Brucin, Kokain, Chinin, Cinchonin, Coniin, Colchicin, Narcein, Nikotin, Physostigmin, Veratrin; dagegen ausgezeichnet Strychnin, Spartein, Morphin, Papaverin, Kryptopin, Kodein, Atropin, Hyoscyamin.[1]) Atropin bildet sofort schwarzrote bis bräunliche Kristalle, die oft zu Kristallkreuzen von je vier Rauten vereinigt sind. Die sehr kleinen Plättchen aus Hyoscyamin sind fast schwarz und viel unregelmäßiger als die aus Atropin. Morphin liefert selbst aus sehr unreinen Präparaten sofort hellbraune feine Nadeln, die zu Büscheln auswachsen und in prismatische Kristalle übergehen. Papaverin und Kryptopin geben lang ausgezogene, wetzsteinförmige, fahlgelbe Kristalle und dunkelrote Tropfen, die allmählich in Drusen übergehen. Das Atropinjodid, das von Hyoscyamin und Morphin zeigen keinen Pleochroismus, wohl aber sind Papaverin und Kryptopin stark pleochrotisch. Kodein gibt bei sparsamer Verwendung des Reagens kleinkörnige Fällung, die beim Erwärmen zu Flocken wird, aus denen feine, hellbraune Kristalle herauswachsen. Strychnin liefert beim Erwärmen braunrote Sphärite und Drusen, die oft perlenschnurartig aneinandergereiht sind, ohne Pleochroismus. Die Kristalle entstehen alle nach ein- bis zweistündiger Einwirkung.

Zur Identifizierung eines Alkaloids können die Farbenreaktionen mitunter viel beitragen, da manche von ihnen für bestimmte Alkaloide charakteristisch sind. Sie sind ferner ebenso empfindlich wie die Fällungsreaktionen, können also mit Vorteil auch zur ersten orientierenden Untersuchung auf die Anwesenheit von Alkaloid verwendet werden. Diese Reagentien bestehen entweder aus reiner konzentrierter Schwefelsäure oder einer Schwefelsäure, der etwas Salpetersäure (*Erdmanns* Reagens), Molybdänsäure (*Fröhdes* Reagens), Kaliumbichromat heiß gelöst (*Luchinis* Reagens) oder Kaliumpermanganat 1:200 (*Wenzells* Reagens) zugefügt worden ist. Häufig muß die Reaktion bei Wasserbadwärme ausgeführt werden, man nimmt sie dann in einem flachen Porzellanschälchen vor; ist das nicht der Fall, so kann man Porzellanplatten mit seichten Vertiefungen verwenden, wie sie zum Anreiben von Malerfarben dienen. Hier ist es ebenso wie bei den Fällungsreaktionen wichtig, daß man mit kleinen Quantitäten und bei reichlichem Luftzutritt, also in flachen Schalen oder Uhrgläschen arbeitet.

Um eine Fällungsreaktion durchzuführen, versetzt man den Verdampfungsrückstand der auf Alkaloide zu prüfenden Flüssigkeit oder des Extraktes mit einigen Tropfen Schwefelsäure 1 : 50 [2]) und bringt durch gelindes Erwärmen zur Lösung. Ein Tröpfchen dieser

---

[1]) *O. Tunmann*, Ap. Ztg. 62. 76 (1917).

[2]) S. a. *Gadamer*, Lehrbuch der chemischen Toxikologie und Anleitung zur Ausmittelung der Gifte. Göttingen 1909.

Lösung wird mittelst Glasstabes auf ein flaches Uhrglas gebracht, das auf schwarzes Glanzpapier gestellt wurde. Nun bringt man gleichfalls mit einem Glasstab einen Tropfen des Fällungsreagens an den Rand der Uhrschale und läßt durch vorsichtiges Neigen zusammenfließen. An der Berührungsstelle der Flüssigkeiten entsteht bei Anwesenheit des Alkaloids eine Fällung.

Zur Ausführung der Farbenreaktion wird die gepulverte Substanz oder eine (alkoholische oder ätherische) Lösung derselben in die Uhrschale gebracht, in letzterem Fall das Lösungsmittel völlig zum Verdunsten gebracht und nun mit dem Glasstab ein Tropfen des Reagens dazugebracht. Sofort oder nach einiger Zeit, eventuell beim Erwärmen, entsteht die Farbe, deren Nuance, natürlich abgesehen von subjektiven Momenten, von der Menge des Alkaloids abhängig ist, so daß ein genaues Festhalten der Zeit und der begleitenden Momente, eventuell Parallelreaktionen mit dem reinen Alkaloid und schließlich die Prüfung des Absorptionsspektrums zur größeren Sicherheit notwendig ist. Die folgende Tabelle gibt die entsprechenden Färbungen wieder:

Fröhdes Reagens wird zweckmäßig zuerst angewendet, denn wenn hier sich ein negatives Resultat ergibt, reagieren auch *Erdmanns* Reagens und reine Schwefelsäure nicht. Mit *Fröhdes*, *Erdmanns* Reagens und mit Schwefelsäure reagieren nicht: Atropin, Chinin, Cinchonin, Kokain, Koffein, Coniin, Hyoscyamin, Nikotin, Pilokarpin, Piperidin, Pyridin, Skopolamin, Spartein, Strychnin, Theobromin. Beim Betupfen mit konzentrierter HNO_3 wird Berberin rotbraun, Brucin rot, orange, gelb, Colchicin violett, braungelb, Curarin purpurrot, Emetin orange, gelb, Hydrastin rötlich, gelb, braungelb, Morphin blutrot, braun, gelb, Papaverin rot, gelb, orange, Akonitin, Kodein, Hydrastinin, Narcein, Narkotin, Nikotin, Strychnin, Thebain, Veratrin, Yohimbin gelb, Atropin, Chinin, Cinchonin, Kokain, Koffein, Cytisin, Hyoscyamin, Solanin, Spartein, Theobromin bleiben farblos.

Ein sehr empfindliches, färbungslieferndes Reagens hat *R. Wasicky*[1]) im α-Dimethylaminobenzaldehyd gefunden. 2 *g* des Aldehyds werden in 6 *g* konz. H_2SO_4 gelöst und 0,4 *g* dest. Wasser zugesetzt; die gelbbräunliche Flüssigkeit ist mehrere Wochen haltbar. Eine Flüssigkeit, die wenig Atropin enthält, gibt im Uhrglas mit dem Reagens erwärmt, intensive Rotfärbung, die später violett wird und tagelang unverändert bleibt. Ebenso reagiert Hyoscyamin und Skopolamin, dagegen reagieren Homatropin, Tropakokain und Kokain nicht. Morphin und Kodein reagieren sehr schnell in der Kälte unter Hellrotfärbung, Chinin liefert beim stärkeren Erhitzen rotbräunliche, Narkotin, Papaverin beim schwächeren Erwärmen orange, Physostygmin bei stärkerem Erhitzen laubgrüne, Veratrin bei schwachem Erwärmen tiefgrüne, in braun übergehende Färbung.

---

[1]) *R. Wasicky*, Ztschr. f. anal. Chem. **54**. 393 (1915).

	Wenzells Reagens	*Luchinis* Reagens	*Erdmanns* Reagens	Reine Schwefelsäure	*Fröhdes* Reagens
Akonitin . .	amethystfarbig, dann blutrot, schließlich brauner Niederschlag	—	gelb	gelb	gelb
Atropin . . .	amethystfarbig, später violett, schließlich ziegelroter Niederschlag	—	—	—	—
Apomorphin .	—	—	farblos	farblos	schmutziggrün, allmählich blau
Berberin . .	—	—	olivgrün, dann gelbbraun	olivgrün, bald gelb	braungrün
Brucin . . .	rosenrot, dann amethystfarbig, später karminrot, zuletzt farblos	hellrot, dann grün	blutrot, allmählich abblassend	farblos	rot, allmählich gelb
Chelidonin .	—	—	grün	nacheinander grünlichgelb, bräunlich, kirschrot, violett	gelbgrün, blaugrün
Chinin . . .	amethystfarbig, hellrot werdend, nach 24h noch violett. Zusatz von einem Tropfen HNO_3 färbt dunkler	strohgelb	—	—	—
Coffein . . .	amethystfarbig, dunkelviolett, blutroter Niederschlag, der nach 24h braun wird	nach 24h dunkelgrün	—	—	—
Codein . . .	—	—	farblos, beim Erwärmen blau	farblos, beim Erwärmen schwach rötlich, bläulich	gelbgrün, allmählich blau

Colchicin . .	aufeinanderfolgend: rot, karmin, gelbgrün, gelb, farblos	dunkelgelb nach 24h	violett, schnell gelb	gelb	violett, schnell gelb
Cotarnin . .	—	—	gelb, beim Erwärmen schmutzigrot	gelblich, beim Erwärmen rötlich, schnell mißfarben	gelbgrün, dann dunkelgrün, zuletzt schmutzig himbeerrot
Curarin . . .	—	—	—	schmutzigbraun	—
Cytisin . . .	—	—	orangegelb, dann gelbbraun	farblos	farblos
Digitalin . .	rotbraun, dann lachsfarbige und zuletzt schmutziggelbe Fällung	gelbe Ausscheidung; nach 24h weißer Niederschlag und grüngelbe Flüssigkeit	—	—	—
Emetin . . .	—	—	grün	braungrün	rot, dann blaugrün
Euporphin . .	—	—	fast farblos, beim Erwärmen über schmutzigviolett braungrün	farblos, beim Erwärmen braungrün	dunkelgrün
Hydrastin . .	—	—	gelb	farblos, beim Erwärmen violett	grün, allmählich braun
Hydrastinin .	—	—	gelb, beim Erwärmen bräunlich	gelblich, blau fluoreszierend, beim Erwärmen bräunlich	intensiv gelb, beim Erwärmen dunkelbraun
Lobeliin . . .	—	—	gelblich, dann rot	gelblich, rötlich	braun, dann grün
Morphin . .	rubinrot, beim Bewegen gelblich, nach 24h verschwindend	keine Reaktion, nach 24h gelbgrün, dann hellgrün	farblos, beim Erwärmen rötlichgelb	schwach rosa	violett, dann blau, schmutziggrün, gelb, blaßrosa
Morphosan .	—	—	farblos, beim Erwärmen bräunlich	farblos, beim Erwärmen schmutzig braungrün	schön violett, aber schnell schmutzig grünbraun

	Wenzells Reagens	*Luchinis* Reagens	*Erdmanns* Reagens	Reine Schwefelsäure	*Fröhdes* Reagens
Narcein . . .	rubinrot, beim Bewegen gelblich, nach 24^{h} noch vorhanden	keine Reaktion, später gelbgrün, grün und nach 24^{h} blau	braun, vom Rande violett schmutzig rot	gelb, beim Erwärmen blutrot	dunkelolivgrün, beim Erwärmen rötlichbraun, blutrot, vom Rande blau
Narkotin . .	—	—	rot, allmählich intensiver, beim Erwärmen kirschrot	grünlichgelb, gelbrot, vom Rande blauviolett, purpur, violett, beim Erwärmen orange	blaugrün, grünrötlich, gelb
Oxydimorphin	—	—	braunrot, braun	farblos	blau, dann violett
Papaverin . .	—	—	dunkelrot	farblos, bei längerem Erwärmen schwach blauviolett	grün, beim Erwärmen blau
Peronin . . .	—	—	rötlichgelb, beim Erwärmen rot	rötlichgelb, beim Erwärmen braunrot	rotviolett, blaugrün
Protopin . .	—	—	orange, violett, vom Rande her grün	blauviolett	vorübergehend violett, grün, tiefblau, schön grün
Physostigmin .	—	—	schwach rötlichgelb	farblos	schwach rötlichgelb
Solanin . . .	—	—	orange, beim Erwärmen schmutzig-violett, braunrot	wie vorher	wie vorher
Strychnin . .	amethystfarbig, allmählich Entfärbung unter Absatz eines weißen Niederschlages	keine Reaktion, nach 24^{h} orangegelb, Ausscheidung von Kristallsternen	—	—	—
Thebain . .	—	—	blutrot	allmählich	gelbrot
Veratrin . .	hellrot, dann hefefarbig, nach 24^{h} orange Niederschlag	kanariengelber, auf der Oberfläche schwimmender Niederschlag	gelb, bald orange	grün fluoreszierend	rot, karminrot
Yohimbin . .	—	—	allmählich rötlich	farblos	intensiv blau, vom Rande grün

Mit Titansäure [1]) bei Gegenwart konz. H_2SO_4 (Bruchstücke von Rutil werden mit konz. H_2SO_4 einige Stunden bis nahe zum Sieden erhitzt, erkalten gelassen, die klare Flüssigkeit abgegossen) und in 2—3 *cm*³ Reagens Partikelchen von Alkaloiden eingetragen, liefert Morphin blutrote, Apomorphin violettrote, Oxydimorphin weinrote, Kuprein orangegelbe (wie Alkalibichromat), Hordenin dunkelorangegelbe, Adrenalin braunrote Färbung. Chinin und Kodein geben infolge des Fehlens freier Phenolgruppen gar keine Färbung. (Proteine und Tyrosin geben ebenfalls orangegelbe Färbungen.)

Um ein Objekt auf die enthaltenen Alkaloide zu prüfen, muß man diese erst extrahieren. Man zieht auf schwach siedendem Wasserbad nach *Dragendorff* wiederholt mit Wasser aus, dem auf je 100 *cm*³ 10 *cm*³ verdünnte Schwefelsäure 1 : 5 zugesetzt wurde. Colchicin, Solanin und Digitalin können auch schon durch gelinde Wärme zersetzt werden, in diesem Falle ist die Extraktion in der Kälte vorzunehmen. Die Auszüge werden filtriert, die freie Säure bis zur schwach sauren Reaktion mit Magnesia neutralisiert und dann im luftverdünnten Raum am Wasserbad bis zum Sirup eingedampft. Der Rückstand wird mit dem vierfachen Volumen Alkohol und etwas verdünnter Schwefelsäure 24 Stunden bei 30—40° unter öfterem Digerieren gehalten. Nach dem Erkalten wird filtriert, der Rückstand mit Alkohol gewaschen, der Alkohol der Extrakte verdunstet und der wässerige Rückstand im Kolben bei 30—40° mit Petroläther unter häufigem Schütteln digeriert, um färbende Bestandteile zu entfernen. Ist Piperin anwesend, welches vom Petroläther aufgenommen wird, dann muß die petrolätherische Lösung im Scheidetrichter abgehoben und das Alkaloid durch Verdunsten des Petroläthers gewonnen werden. Die entfärbte wässerige Alkaloidlösung wird nun längere Zeit bei 40° mit Benzol digeriert, was mit frischen Mengen Benzol einige Male wiederholt werden muß. Dann werden die Benzolauszüge vereinigt, das Benzol verdunstet. Im Rückstand kann vorhanden sein: Colchicin, Digitalin, Spuren von Veratrin, farblose Nadeln deuten auf Koffein, ein gelb gefärbter Rückstand zeigt Colchicin an. Schüttelt man den Rückstand mit Amylalkohol aus, so gehen Pikrotoxin, Salicin und Narkotin (teilweise) in Lösung. Die saure wässerige Lösung wird nach dem Ausschütteln mit Amylalkohol mit Chloroform ausgeschüttelt; dabei gehen Papaverin, Thebain und ein Teil von Brucin und Narcein in Lösung. Ein kristallinischer Rückstand nach Verdunsten des Chloroforms deutet auf Papaverin oder Brucin. Nach dem Extrahieren mit Chloroform wird die wässerige Lösung nach Erwärmen auf 40° mit Petroläther überschichtet, dann mit Ammoniak im Überschuß behandelt. Strychnin, Brucin, Chinin, Coniin, Nikotin, Papaverin werden dadurch extrahiert und bleiben nach dem Verdunsten des Lösungsmittels zurück.

[1]) *G. Denigès*, Bull. Soc. Chim. de France. 19. 308 (1915).

Coniin und Nikotin, welche einen charakteristischen Geruch besitzen, gehen mit Wasser in Lösung. Beim Erkalten der warmen Petrolätherlösung scheidet sich Chinin in Kristallen aus, ebenso Strychnin und Papaverin, wenn sie in größerer Quantität zugegen sind, amorph Brucin und Veratrin. Wenn der trockene Alkaloidrückstand mit absolutem Äther behandelt wird, gehen Chinin, Papaverin und Veratrin in Lösung. Behandelt man mit absolutem Alkohol, so bleiben Strychnin und Brucin zurück, welche in demselben schwer löslich sind.

Die ammoniakalische, wässerige Alkaloidlösung bei 40—50° mit Benzol behandelt, läßt Chinidin, Cinchonin, Atropin, Akonitin und Kodein in Lösung.

Beim Verdunsten des Lösungsmittels scheiden sich Cinchonin, Atropin, Chinidin, Kodein kristallinisch, Akonitin amorph aus.

Nach der Extraktion mit Benzol wird die wässerige, ammoniakalische Lösung mit verdünnter Schwefelsäure angesäuert, auf 50—60° erwärmt, mit Amylalkohol überschichtet, mit Ammoniak wieder alkalisch gemacht und mit dem Amylalkohol durchgeschüttelt. Morphin, Solanin und Narcein (teilweise) werden gelöst und scheiden sich beim Verdunsten der Lösung aus, und zwar Morphin kristallinisch, Solanin schon beim Erkalten als Gallerte. Der Rest des Narceins scheidet sich ab, wenn die Lösung zur Trockene gebracht wird und kann aus Alkohol oder Wasser umkristallisiert werden.

. Qualitative Bestimmung der einzelnen Alkaloide.

A t r o p i n: Die Erkennung erfolgt am sichersten durch den physiologischen Versuch. Die aus dem betreffenden Objekt isolierte und sorgfältig gereinigte Base wird in schwach angesäuertem Wasser gelöst, so daß die Lösung kaum sauer ist, und ein Tropfen davon in den Konjunktivalsack des gesunden Menschen- oder Katzenauges gebracht; noch 0,0002 *mg* Atropin wirken deutlich mydriatisch (die Pupille erweiternd). Umgekehrt bewirkt P h y s o s t i g m i n Pupillenverengerung, indessen ist hier das Auge viel weniger empfindlich als gegenüber der umgekehrten Wirkung bei Atropin und Skopolamin. Noch empfindlicher ist der Nachweis durch den Synergismus des Acetylcholinchlorhydrats und Physostigminsalicylates gegenüber der glatten Muskulatur des Blutegels. (*H. Fühner*, Biochem. Ztschr., **92**, 347 [1918].) Man verwendet Acetylcholinlösungen 1:100.000, auf welche die Blutegelpräparate mit langsamem Anstieg der Kontraktionskurve reagieren. Man wäscht einige Male mit *Ringer*scher Lösung aus und ersetzt diese dann durch das Physostigminpräparat, das man 10—20 Minuten einwirken läßt, worauf dieselbe Menge Acetylcholinlösung wie früher zugesetzt wird. Während das Präparat sich im Acetylcholin nur wenig, im Physostigmin gar nicht kontrahierte, erfolgt jetzt ein starker Anstieg des Schreibhebels. Noch 0,0001 *mg* können so mit Sicherheit erkannt werden.

Eine kleine Quantität, etwa 1 *mg*, wird in einer trockenen Eprouvette erhitzt, bis weiße Dämpfe aufsteigen, und mit 1,5 cm^3 konz. H_2SO_4 versetzt; beim Erwärmen tritt Bräunung ein, nun werden sehr allmählich unter Umschütteln 2 cm^3 Wasser zugesetzt, wobei ein angenehmer Geruch auftritt, der an den Duft von Orangenblüten erinnert; wirft man nun ein Kriställchen von Kaliumpermanganat hinein, so geht der Geruch in Bittermandelölgeruch über. Nach **Vitali** entsteht sofort eine Rotviolettfärbung, wenn man die kleine Quantität Atropin mit 5 Tropfen rauchender Salpetersäure verrührt, auf dem Wasserbad zur Trockene bringt und den gelben Rückstand nach dem Erkalten mit einem Tropfen einer alkoholischen Ätzkalilösung 1:10 betupft.

Goldchlorid erzeugt in der wässerigen Lösung eines Atropinsalzes einen gelben Niederschlag, der sehr schwer löslich und gut kristallisierbar ist. Mit Hilfe der Goldsalze lassen sich auch die mydriatischen Basen Atropin, Hyoscyamin, Skopolamin voneinander unterscheiden.

Der mit einem geringen Überschuß von Goldchlorid entstandene Niederschlag löst sich beim Erwärmen auf und scheidet sich beim Erkalten wieder aus, und zwar bei

A t r o p i n ölig, allmählich erstarrend, Schmelzpunkt der glanzlosen Kristalle 135—137°;

H y o s c y a m i n sofort kristallinische Blättchen, stark glänzend, Schmelzpunkt 160—162°;

S k o p o l a m i n sofort kristallinisch, mikroskopische, federbartartige Kristalle, Schmelzpunkt 210—214°.

S o l a n a c e e n b a s e n. Man kann auch zum Nachweis des Atropin, Hyoscyamin, Skopolamin, Homatropin folgendermaßen verfahren [1]: Ein Tropfen der mit n/2 H_2SO_4 bereiteten Alkaloidlösung auf dem Objektträger wird mit Bromwasser versetzt; nach kurzer Zeit erscheint eine feinpulverige Trübung, aus der rasch feine blaßgelbe Nadeln hervorgehen; nach einiger Zeit verschwinden die Nadeln vollständig und in dem Maße, als das Brom verdunstet, entfärbt sich die Lösung; es handelt sich wol um labile Bromadditionsprodukte, die ihr Brom leicht abgeben; durch neuerlichen Zusatz von Bromwasser läßt sich die Reaktion in derselben Probe beliebig oft wiederholen. Bei Aufsetzen des Deckgläschens ist die Haltbarkeit der Nadeln eine längere. Die Reaktion gelingt noch bei Verdünnungen 1 : 3000. Viel empfindlicher ist die ganz analoge Fällung mit Brombromkalium (1 *g* Br + 2 *g* KBr + 20 *g* H_2O). Durch die Form der Kristalle kann Hyoscyamin von Atropin durch die Brombromkalireaktion unterschieden werden. Die anderen Alkaloide liefern mit dem Reagens amorphe Fällungen, nur Koffein gibt ebenfalls kristallinische Bildungen.

---

[1]) *R. Eder*, Schweizer Apothek.-Ztg. 54 (1916).

Chinin: Die wässerige Lösung reagiert sauer und zeigt im auffallenden Lichte blaue Fluoreszenz, die nur in saurer Lösung auftritt und sich in neutraler Lösung zeigt, wenn man Weinsäure, Phosphorsäure etc., nicht aber Halogenwasserstoffsäure zusetzt, die vielmehr die Fluoreszenz aufheben.

Versetzt man eine alkoholische Chininlösung mit einer Mischung aus einem Teil Jod, gelöst in einem Teil 50%iger Jodwasserstoffsäure, und 50 Teilen 70%igem Alkohol und 0,8 Teilen Schwefelsäure und läßt kurze Zeit stehen, so entsteht eine in metallglänzenden Blättchen kristallisierende Substanz, die im durchfallenden Lichte blaß olivgrün, im auffallenden schön dunkelgrün aussieht und das Licht stark polarisiert (Herapathitreaktion).

Gibt man zu fünf Teilen der Chininlösung (ca. 1 : 200) einen Teil Chlorwasser und unmittelbar darauf Ammoniak bis zur alkalischen Reaktion, so wird die Lösung smaragdgrün, bei eben eingetretener Neutralisation blau und beim Übersättigen mit Säuren violett bis feuerrot (Thalleiochinreaktion).

Zu 10 cm^3 der schwach angesäuerten Chininlösung wird je ein Tropfen Bromwasser, Ferrozyankali 1 : 10 und 10%iges Ammoniak hinzugefügt. Schüttelt man nunmehr mit Chloroform, so tritt noch bei einer Verdünnung 1 : 1 Million deutliche Rotfärbung ein (Erythrochininreaktion).

Beim Cinchonin treten die genannten Reaktionen nicht ein, mit Chlorwasser und Ammoniak entsteht ein weißer Niederschlag. In Äther ist es zum Unterschied von Chinin schwer löslich, worauf eine Methode beruht, die beiden zu trennen.

Morphin: Versetzt man eine Lösung des Alkaloids in konz. H_2SO_4 mit einem Körnchen KNO_3 und erwärmt, bis weiße Dämpfe auftreten, so entsteht eine rötliche Färbung. Läßt man nun erkalten und fügt noch ein Körnchen KNO_3 hinzu, so entsteht eine rotviolette Färbung, die schnell in blutrot übergeht und sehr bald verblaßt (*Husemanns* Reaktion).

Dampft man die trockene Substanz mit trockener Salzsäure unter Zufügung von wenig konz. H_2SO_4 bei 100—120° ein, so erhält man einen roten Rückstand; wird nun wieder etwas HCl hinzugefügt, mit $NaHCO_3$ neutralisiert, so erhält man eine violette Färbung. Gibt man dann zu dieser Flüssigkeit einige Tropfen einer konzentrierten Lösung von Jod in Jodwasserstoffsäure unter Vermeidung eines Überschusses, so geht das Rot in Smaragdgrün über und beim Schütteln mit Äther wird der Äther rot, während die wässerige Flüssigkeit grün bleibt (*Pellagris* Reaktion).

Versetzt man eine kleine Menge Morphin in der Porzellanschale mit einigen Tropfen konz. Schwefelsäure, der etwas Salpetersäure zugefügt wurde, so entsteht eine schwach rosarote Lösung, die beim

Erwärmen auf dem Wasserbade nach dem Erkalten blutrot wird. Apomorphin liefert schon in Lösungen 1 : 500.000 mit 1—2 *cm*³ Arsenwolframlösung (25 *g* Natriumwolframat in 200 *cm*³ Wasser, dazu 20 *g* As_2O_3, eine Stunde am Rückflußkühler kochen, auf 250 *cm*³ verdünnen) 2—3 Minuten geschüttelt und mit 5—10 *cm*³ kalt gesättigter Sodalösung versetzt, eine indigoblaue Färbung, die beim Ausschütteln mit Amylalkohol in diesen übergeht, mit Benzol geschüttelt, dieses violett färbt. Eine Ätherausschüttlung wird mit wenig $SnCl_2$-Lösung (10%ig) smaragdgrün.[1])

Coniin: Einige Tropfen einer Lösung von 1 *g* $KMnO_4$ in 200 *g* konz. H_2SO_4 mit Coniin verrührt liefert eine beständige violette Färbung, die sich von der anfänglichen grünen Lösung gut unterscheidet.

Nikotin: Mit Pikrolonsäure charakteristische, zu Büscheln vereinigte Nadeln, die bei 213° schmelzen. Eine ätherische Nikotinlösung mit dem gleichen Quantum ätherischer Jodlösung versetzt, gibt eine Trübung oder einen Niederschlag und nach einiger Zeit lange, rote Kristallnadeln, die das Licht mit blauer Farbe reflektieren (*Roussins* Kristalle). Auch hier ist das physiologische Experiment den rein chemischen vorzuziehen. Ein Frosch, dem eine minimale Menge Nikotin injiziert wird, schlägt unter Muskelzuckungen die vorderen Extremitäten nach rückwärts, so daß sich die Fußwurzeln am Becken berühren, während die Oberschenkel rechtwinklig vom Körper wegstehen. Die glatte Muskulatur des Blutegels zeigt bei Applikation von Nikotinsalzlösungen 1:500.000 regelmäßig langsame Kontraktionen; unter Verwendung von 20—40 *cm*³ Lösung und wiederholte Einwirkung desselben Präparates läßt sich übrigens die Empfindlichkeit bedeutend steigern. Wird eine unbekannte Nikotinkonzentration, mit *Ringer*scher Lösung weitgehend verdünnt, zwischen Lösungen bekannter Konzentration geprüft, so lassen sich Lösungen unbekannten Gehaltes nach *Fühner*, Biochem. Ztschr. **92**, 360 (1918) bei den großen Wirkungsunterschieden verschieden starker Nikotinlösungen am Blutegelpräparat recht genau quantitativ bestimmen, und zwar in einer Menge von 0,01 *mg*. Die kontrahierende Wirkung des Nikotins wird durch Curarin, Strychnin u. a. Substanzen antagonistisch beeinflußt. Auch wässerige ungereinigte Tabakauszüge können verwendet werden.

Strychnin: Erzeugt in minimalen Dosen beim Frosch oder einer weißen Maus unter die Haut gespritzt tetanische Krämpfe. Löst man ca. 0,1 *g* unter Aufkochen in 5 *cm*³ Wasser und setzt einige Tropfen $K_2Cr_2O_7$-lösung zu, bis die Lösung orangegelb ist und läßt abkühlen, so fällt ein feiner, goldgelber Niederschlag. Dieser wird abfiltriert und davon mit einem Glasstab etwas auf ein Uhrglas gebracht, auf das früher wenig konz. H_2SO_4 getropft worden war. Streicht man mit der am Glasstab befindlichen Strychninverbindung durch die Schwefelsäure,

---

[1]) *L. P. Palet*, Journ. Pharm. et Chim. **17**. 171 (1918).

so entstehen violette Wegspuren. Man kann auch die auf Stryehnin zu prüfende Substanz auf der Uhrschale in Schwefelsäure lösen und ein Körnchen Kaliumbichromat mit dem Glasstab durch die Lösung schieben, wobei sich die blauvioletten Wegspuren zeigen, die aber bald abblassen.

Berberin läßt sich nach *R. Wasicky* und *M. Joachimowitz* [1]) folgendermaßen nachweisen: 6 *g* des gepulverten Materials werden mit 60 *g* 95%igen Alkohols 48 Stunden unter zeitweiligem Schütteln stehen gelassen, dann 50 *g* des Extraktes abfiltriert, durch dreimaliges Aufgießen von etwas *Mayer*sches Reagens enthaltendem 50%igem Alkohol, dann mit kaliumquecksilberjodidhaltigem Wasser gewaschen, samt Filter in einen Schütteltrichter gebracht und 5 Minuten geschüttelt. Nach Zusatz von 5 *g* NaCl + 150 cm^3 Äther wird eine halbe Stunde geschüttelt, 5 Stunden stehen gelassen, endlich noch 5 Minuten geschüttelt. 100 *g* der klaren, ätherischen Berberinlösung werden abpipettiert und mit überschüssiger, ätherischer Pikrolonsäurelösung versetzt. Das Pikrolonat wird auf dem Goochtiegel abgesogen, mit Äther gewaschen, bei 110° getrocknet und gewogen. Aus dem Molekulargewicht des Berberinpikrolonates (600,25) bzw. des Berberins (353,26) und dem gefundenen Gewicht wird das Berberin berechnet. Der mit Kaliumquecksilberjodid oder Jodkali in wässeriger Lösung erhaltene Niederschlag des Berberins ist in Alkohol unlöslich, der analoge des Hydrastins dagegen leicht löslich, so daß die beiden Alkaloide dadurch getrennt werden können.

Ein Tropfen verdünnter Chromsäure ruft in 1—2%igen Sparteinlösungen [2]) sofort einen starken, hellchromgelben Niederschlag hervor, der aus fein fettglänzenden Tröpfchen besteht und aus denen sich schließlich ein Haufwerk anfangs farbloser, später strohgelber Nadeln bildet. Auch Prismen und gitterförmig vereinigte Kristalle entstehen. Konzentrierte $ZnCl_2$-lösung 1 : 1 bewirkt eine weiße Fällung, die aus Stäbchen besteht, die zum Teil zu Drusen verwachsen sind. Spuren von HCl verhindern die Entstehung der weißen Trübung, es scheiden sich prismatische Einzelkristalle mit lebhaften Polarisationsfarben aus. Auch mit 4%iger salzsaurer $CuCl_2$-Lösung, mit $HgCl_2$, mit Jodwasserstoffsäure und Kaliumkadmiumbromid (1 *g* $CdBr_2$ + 2 *g* KBr + 7 *g* H_2O) entstehen charakteristische Kristallbildungen.

Quantitative Bestimmungen.

Bestimmung mit Kaliumquecksilberjodid nach *Heikel*.[3]) Dieses sogenannte *Mayer*sche Reagens hat sich für die quan-

[1]) *R. Wasicky* und *M. Joachimowitz*, Arch. d. Pharm. **225**. 497 (1918).
[2]) *O. Tunmann*, Apoth. Ztg. **32**. 100 (1917).
[3]) *G. Heikel*, Chemiker-Zeitung. **32**. 1149, 1162, 1186, 1212 (1908).

titative Alkaloidermittlung bewährt und wird zu diesem Zweck als 1/20 Normallösung mit 6,775 *g* $HgCl_2$ und 25 *g* KI auf einem Liter verwendet. Aus der Menge des Reagens, welche zu der Alkaloidlösung zufließen gelassen werden muß, bis vollständige Fällung erfolgt ist, kann die Menge des Alkaloids berechnet werden. Um diesen Zeitpunkt zu bestimmen, muß man von der Fällung abfiltrieren und von neuem fällen; tritt kein Niederschlag mehr ein, dann ist die Titration beendigt. Natürlich ist diese Methode sehr ungenau und es bietet wesentliche Vorteile, einen Überschuß des Reagens hinzuzufügen und das in der Lösung gebliebene Quecksilber zurückzutitrieren. Dadurch wird nicht nur die mit dem Alkaloid in Verbindung getretene Quecksilbermenge genauer bestimmt, sondern es fällt auch das Filtrieren fort, wodurch erheblich Zeit gespart wird. *Heikel* hat mittelst dieser Restmethode die Anzahl Kubikzentimeter des *Mayer*schen Reagens bestimmt, die mit 0,1 *g* eines Alkaloids reagieren.

Zu diesem Zwecke wird das überschüssige Quecksilber des Reagens durch eine Zyankalilösung bestimmten Gehaltes in das undissoziierte und daher reaktionsunfähige Quecksilberzyanid übergeführt und der Überschuß dieser Zyankalilösung durch Silbernitrat festgestellt. Die Zyankalilösung ist so eingestellt, daß ein bestimmtes Volumen derselben mit 10 *cm*³ 10%igen Ammoniak und einigen Tropfen Jodkalilösung als Indikator das gleiche Volumen n/20 $AgNO_3$-Lösung erfordert, um die erste bleibende Trübung von Silberzyanid zu erzielen.

Aus der Gleichung $HgCl_2 + 2KCN = Hg(CN)_2 + 2KCl$ ergibt sich, daß 0,010 *g* Hg = 2,0 *cm*³ n/20 *Mayer*scher Lösung mit 0,0065 *g* KCN = 1,0 *cm*³ n/20 KCN-Lösung reagiert. Wird die zugefügte Anzahl n/20 KCN-Lösung mit K, die verbrauchten Kubikzentimeter n/20 $AgNO_3$-Lösung mit A und die Anzahl von Kubikzentimeter des *Mayer*schen Reagens mit M bezeichnet, so besteht zwischen den drei Lösungen die Beziehung $M = 2(K-A)$.

Angenommen, es wären von dem Alkaloid 0,1 *g* in je 10 *cm*³ Wasser gelöst. 10 *cm*³ nH_2SO_4 werden zugefügt, man setzt einen Überschuß des *Mayer*schen Reagens (nicht unter 15 *cm*³) zu der abgemessenen Menge der Alkaloidlösung (5—20 *cm*³) zu, verdünnt auf 100 *cm*³, schüttelt gut durch (ein reichliches Durchschütteln ist nötig. weil besonders bei größerer Verdünnung der Niederschlag häufig kolloidal ausfällt und durch das Filter geht, bei gründlicher Koagulation erhält man klare Filtrate) und filtriert durch ein trockenes Filter in ein trockenes Gefäß. Zu 80 *cm*³ der filtrierten Lösung gibt man 10 *cm*³ 10%iges Ammoniak und eine bestimmte Menge (meist 10 *cm*³) genau eingestellter n/20 KCN-Lösung. Unter Umrühren werden dann n/20 $AgNO_3$-Lösung bis zur bleibenden Trübung zugelassen.

Die nachfolgende Tabelle zeigt das Verhalten der einzelnen geprüften Alkaloide.

	cm^3 Reagens erforderlich für 0·100 *g* Alkaloid	1 cm^3 Reagens entspricht Gramm Alkaloid	Fehlergrenze Prozent	Bemerkungen:
Akonitin	6,3	0,0159	± 5	
Atropin	10,8	0,0093	± 2	
Berberin	10,9	0,0092	± 10	Bei starken Verdünnungen ergeben 10 cm^3 Reagens auf 0,1 *g* nahezu genaue Resultate.
Brucin	8,9	0,0112	± 12	
Chinin	11,2	0,00895	± 2	
Chinidin	19,5	0,00514	± 10	
Cinchonin	11,5	0,0087	± 5	
Cinchonidin	19,5	0,00514	± 10	Bei starken Verdünnungen ergeben 13,2 cm^3 Reagens auf 0,1 *g* fast genaue Resultate.
Cokain	12,2	0,0082	± 7	
Colchicin	69,5	0,00144	± 2	
Heroin	8,2	0,00122	± 7	
Hydrastin	8,6	0,00116	± 2	Die Endverdünnung darf 1 : 1000 nicht überschreiten.
Hyoscyamin	10,8	0,0093	± 2	
Ipecac. Alkaloide	11,2	0,00895	± 3	
Morphin	96	0,0104	± 5	Die Endverdünnung darf 1 : 1000 nicht überschreiten, bei starker Verdünnung ergeben 7 cm^3 Reagens auf 0,100 *g* fast genaue Resultate.
Physostygmin	11,9	0,0811	± 2	Großer Überschuß an Reagens erforderlich.
Pilokarpin	13,1	0,00765	± 9	
Spartein	34,2	0,00293	± 3	
Strychnin	12,—	0,00835	± 2	
Veratrin	5,2	0,0192	± 4	

Bezüglich der Einzeldurchführungen muß auf die Originalarbeit verwiesen werden.

Die Pikrolonsäure als Mittel zur quantitativen Alkaloidbestimmung[1]): Die Schwerlöslichkeit der Pikrolonate von Stypticin, Kodein, Morphin, Coniin, Strychnin, Brucin, Atropin etc. kann zur quantitativen Ausmittelung dieser Alkaloide benützt werden. Hat man z. B. das betreffende Alkaloid in einer Tablette oder Verreibung mit Zucker, so wird diese in möglichst wenig Wasser gelöst und mit einem geringen Überschuß einer ca. n/10 alkoholischen Pikrolonsäurelösung versetzt. Das Pikrolonat scheidet sich entweder sofort oder nach einiger Zeit als Kristallmehl oder in gelben Nadeln ab. Nachdem man den Niederschlag 15 Stunden bei 10—15° hat stehen lassen, sammelt man ihn auf einem mit Asbest belegten Goochtiegel, saugt scharf ab, wäscht mit möglichst wenig Wasser nach, trocknet eine halbe Stunde bei 110° und wägt. Aus dem Gewichte des Pikrolonates läßt sich die Menge der Base berechnen, der Schmelz- resp. Zersetzungspunkt des Salzes bürgt für seine Reinheit und Identität.

Die Alkalisalze lassen sich direkt in wässeriger Lösung fällen, ohne daß erst das Alkaloid mit Alkali in Freiheit gesetzt werden

[1]) *H. Matthes* und *O. Rammstedt*, Zeitschr. f. analyt. Chem. **46**. 565 (1907).

muß. Die umständliche Extraktion des Alkaloids mit Äther oder Chloroform fällt weg.

Das Kotarnin-Pikrolonat schmilzt unter Sintern und Bräunung bei 205—210°.

Das Kodein-Pikrolonat schmilzt bei 225° unter Zersetzung.

Das Morphin-Pikrolonat schmilzt unter Sintern und Dunkelfärbung zwischen 200—210°.

0,0814 *g* Kotarnin-Pikrolonat entsprechen ($C_{10}H_{15}NO_4 . C_{10}H_8N_4O_5 = 501$) 0,0474 *g* Kotarnin.

0,0267 *g* Kodein-Pikrolonat entsprechen ($C_{18}H_{21}NO_3 . C_{10}H_8N_4O_5 = 563$) 0,0205 *g* Codein phosph.

0,0147 *g* Morphin-Pikrolonat entsprechen ($C_{17}H_{19}NO_3 . C_{10}H_8N_4O_5 = 549$) 0,0101 *g* Morphin hydrochl.

Warren und *Weiß* [1]) teilen mit, daß die Pikrolonsäure infolge Erzielung der schön kristallisierenden Pikrolonate, welche sehr schwer löslich sind, zur Charakterisierung der Alkaloide sehr geeignet sind und die Pikrate, mit denen sie sonst Ähnlichkeit besitzen, an Schwerlöslichkeit übertreffen. Die Verwendung des Fällungsmittels geschieht am besten in Form der gesättigten, alkoholischen Lösung, in manchen Fällen der Lösung in Wasser, Benzol, Äther, Chloroform. Aus den Pikrolonaten lassen sich leicht die reinen Alkaloide gewinnen, indem man die Niederschläge mit verdünnter Schwefelsäure erwärmt und die Pikrolonsäure durch Essigäther entfernt. Die Pikrolonate von Coniin, Nikotin, Strychnin, Brucin, Morphin, Kodein, Atropin, Chinin, Hydrastin sind von den genannten Autoren studiert, beschrieben und in Mikrophotogrammen abgebildet worden. Das Alkaloid wird zweckmäßig durch Umkristallisieren der aus den wässerigen Lösungen erhaltenen Niederschläge aus Alkohol gereinigt. Kokain, Akonitin, Koffein geben keine typischen Niederschläge, für Brucin und Kodein ist Pikrinsäure das schärfere Reagens, für Nikotin, Chinin, Atropin, Hydrastin ist die Empfindlichkeit gegen beide Fällungsmittel Pikrinsäure und Pikrolonsäure gleich, für Coniin, Strychnin und Morphin ist Pikrolonsäure das empfindlichere Reagens.

Alkalimetrische Bestimmung: Die meisten der wichtigen Alkaloide lassen sich sehr genau auf alkalimetrischem Wege unter Verwendung von Jodeosin als Indikator bestimmen (*Gadamer*, l. c. 498).

Ausführung: Der die Alkaloide enthaltende Organextrakt wird nach sorgfältiger Reinigung im tarierten Wägegläschen eingedunstet und über Schwefelsäure im Exsikkator bis zum konstanten Gewicht getrocknet und der Rückstand, resp. wenn es sich um flüssige Basen handelt, dessen salzsaures Salz (über Ätzkali getrocknet) zur

---

[1]) *W. H. Warren* und *R. S. Weiß*, Journal of Biol. Chem. 3. 227 (1907).

Wägung gebracht. Dieser Rückstand wird in einer überschüssigen Menge n/10 oder n/100 Salz- oder Schwefelsäure gelöst und der Überschuß mit n/10 oder n/100 KOH zurücktitriert. Zu diesem Zweck wird eine etwa 250 *cm*³ fassende Flasche mit eingeriebenem Stöpsel aus weißem, alkaliarmen Glas mit ca. 50 *cm*³ Wasser und so viel Äther versetzt, daß die ätherische Schichte nach dem Umschütteln 1—1,5 *cm*³ hoch ist; dann wird nach Zusatz von 5 Tropfen Jodeosinlösung umgeschüttelt. Ist nach Trennung der Schichten die wässerige Lösung rosa gefärbt, so reagiert die Flüssigkeit alkalisch. In diesem Falle gibt man n/100 H_2SO_4 in Zehntelkubikzentimetern solange hinzu, bis die wässerige Lösung nach dem Umschütteln farblos und auch nach längerem Schütteln keine Rosafärbung auftritt, welche sich ergeben kann, wenn das Glas Alkali abgibt, was die Bestimmung unbrauchbar macht. Bleibt die Lösung farblos, dann gibt man 0,1 *cm*³ n/100 KOH hinzu. Die ursprüngliche Mischung ist gewöhnlich von vornherein sauer, da der käufliche Äther sauer reagiert; in diesem Falle neutralisiert man zunächst durch n/100 KOH und macht dann erst die vorher angegebene mit n/100 Säure sauer. Nun wird zu dem Inhalt der Schüttelflasche die saure Alkaloidlösung zugegeben und umgeschüttelt. Nachdem die Rosafärbung verschwunden ist, fügt man n/100 KOH in Portionen zu ca. 1 *cm*³ hinzu, bis die wässerige Schichte nach kräftigem Umschütteln wieder deutlich rosa gefärbt ist. Jetzt ist natürlich ein Überschuß von Lauge bis zu 1 *cm*³ vorhanden, man gibt jetzt 1 *cm*³ n/100 Säure hinzu und dann in Portionen zu $^1/_{10}$ *cm*³ n/100 KOH, bis die wässerige Schichte dauernd schwach rosa gefärbt bleibt.

Die Berechnung der vorhandenen Alkaloidmenge erfolgt nach der Gleichung: Alk + HCl = Alk . HCl, wonach 1 Mol. HCl zur Neutralisation von 1 Mol. Alkaloid erforderlich ist. Es ist daher nur die Konzentration einer n/100 Alkaloidlösung zu ermitteln: $^1/_{100}$ Grammäquivalent in 1 *l* aufgelöst. 1 *cm*³ zur Neutralisation verbrauchter n/100 Lösung entspricht daher $^1/_{100}$ Milligrammäquivalent. Die Gesamtmenge der angewendeten Säure, vermindert um die zur Rücktitration erforderlichen Kubikzentimeter n/100 Lauge, gibt, mit diesem Faktor multipliziert, die vorhandene Menge Alkaloid.

B e i s p i e l: Das isolierte Alkaloid sei Atropin gewesen und die gewichtsanalytische Bestimmung habe 0,04 *g* ergeben, so würden nach der Gleichung $C_{17}H_{23}NO_3$ (Mol.-Gew. 289) + HCl = $C_{17}H_{23}NO_3$. HCl 289 *g* Atropin 36,5 *g* HCl entsprechen, somit 2,89 *g* Atropin 1 *l* n/100 Säure, welche ja im Liter 0,365 *g* HCl aufgelöst enthält. Von dieser entspricht also 1 *cm*³ = 0,00289 *g* Atropin. Demnach würden 20 *cm*³ dieser Salzsäure bereits 0,0578 *g* Atropin neutralisieren und zur Auflösung der vorhandenen 0,04 *g* reichlich genügen. Zum Zurücktitrieren seien zunächst 7 *cm*³ n/100 KOH verbraucht worden, dann nach einem Zusatz von 1 *cm*³ n/100 Säure nochmals 0,5 *cm*³ der Lauge. Dann sind im ganzen 21 *cm*³ Säure und 7,5 *cm*³ Lauge verwendet worden. Die

Differenz von 13,5 cm^3 wurde zur Neutralisation des Alkaloids verbraucht. Daher sind $13{,}5 \times 0{,}00289\ g = 0{,}0390\ g$ Atropin vorhanden. Zur richtigen Ausmittlung des Alkaloids muß dieses in freier Form und nicht teilweise als Salz vorliegen. Letzteres kann sich besonders dann ergeben, wenn zur Ausschüttlung des Alkaloids Chloroform verwendet und dieses durch Erwärmen entfernt wurde. Durch stärkere Basen wird nämlich aus Chloroform Salzsäure abgespalten, welche das Alkaloid in das Chlorhydrat zum Teil überführen kann. Chloroform sollte also bei der Ausschüttlung für die quantitative Bestimmung nicht verwendet oder wenigstens in der Kälte abgedunstet werden.

Folgende Alkaloide sind nach dieser Methode bestimmt und der Faktor festgestellt worden, mit dem die verbrauchten Kubikzentimeter Säure zu multiplizieren sind, um die Menge des Alkaloids in Grammen zu ergeben:

Akonitin	0.00647 *g*	Koniin	0,00127 *g*
Atropin, Hyoscyamin	0.00289 *g*	Morphin (wasserfrei)	0,00285 *g*
Brucin (wasserfrei)	0.00394 *g*	Nikotin	0,00162 *g*
Emetin	0.00254 *g*	Pilokarpin	0,00208 *g*
Granatwurzelalkaloide (Mittelwert)	0,001475 *g*	Protoveratrin	0,00625 *g*
Jervin	0,00411 *g*	Pseudojervin	0,00517 *g*
Kokain	0.00303 *g*	Rubijervin	0,00401 *g*
		Strychnin	0,00334 *g*

Nach derselben Methode dürften sich auch Anagyrin, Arekabasen, Apomorphin, Homatropin, Kodein, Physostigmin, Skopolamin, Thebain, Zytisin titrieren lassen. Dagegen ist die Methode nicht anwendbar bei den schwachen Basen Chelidonin, Hydrastin, Koffein, Korydalin, Mutterkornalkaloiden, Narcein, Narkotin, Papaverin, Theobromin, deren Salze in wässeriger Lösung hydrolytisch gespalten sind und bei den starken Basen der Chiningruppe, welche aber unter Verwendung von Hämotoxylin als Indikator mit n/10 Säure titriert werden können, welchem Indikator gegenüber sich die Chinaalkaloide als einsäurige Basen verhalten.

Quantitative Bestimmung des Chinins nach *I. Katz*[1]): Der Kern dieser Methode besteht darin, daß das freie Chinin durch Eindampfen in alkoholischer Lösung unter Zusatz von Salzsäure in das zweisäurige Salz verwandelt wird, daß überschüssige Säure durch das zugefügte Kochsalz verflüchtigt wird und daß in dem erhaltenen zweisäurigen Salz die Säure in alkoholischer Lösung mit alkoholischer n/10 Kalilauge und *Poirriers* Blau als Indikator titriert wird.

Ausführung: Die Methode ist für Extrakte, Tinkturen, Rinde etc. anwendbar. 6 *g* getrocknete und gepulverte Chinarinde werden mit 15 *g* Chloroform und 5 *g* einer 5%igen Natronlauge eine

[1]) *J. Katz,* Ber. d. d. pharmaceut. Ges. **20.** 316 (1910).

halbe Stunde lang geschüttelt. Darauf setzt man 45 *g* Äther und ca. 1 *g* Magnesia usta zu, schüttelt kräftig um und filtriert 40 *g* der klaren Chloroformätherlösung ab. Der Chloroformäther wird bis auf etwa 1 cm^3 abdestilliert, der Rückstand wird mit 3×3 cm^3 Alkohol in ein Schälchen gespült, mit 10 Tropfen Salzsäure und ca. 0,25 *g* Kochsalz versetzt und auf dem Wasserbade zur Trockene verdampft. Gegen Ende des Verdampfens sorgt man durch fleißiges Schwenken des Schälchens dafür, daß sich das Kochsalz als feines Kristallmehl und nicht in großen Kristallen absetzt und daß die Masse sich möglichst dünn auf dem Boden des Schälchens verteilt. Darauf spült man die an den Wänden des Schälchens befindliche Masse mit Hilfe der Spritzflasche mit Alkohol auf den Boden der Schale und dampft unter fleißigem Umschwenken wiederum ein. Der eingetrocknete Rückstand bleibt noch $^1/_4$ Stunde auf dem Wasserbade oder besser im Dampftrockenschrank stehen. Darauf löst man die Masse in etwas Alkohol und spritzt sie mitsamt dem ungelösten Kochsalz in einen kleinen Erlenmeyerkolben, ergänzt die Flüssigkeit mit Alkohol auf etwa 25 cm^3, setzt fünf Tropfen einer 0,2%igen Lösung von *Poirriers* Blau zu und titriert mit einer alkoholischen n/10 Kalilauge, die man sich durch Mischen von 10 cm^3 Normalkalilauge mit absolutem Alkohol zu 100 cm^3 hergestellt hat. Die verbrauchten Kubikzentimeter n/10 Kalilauge werden mit 1,62 (das halbe Molekulargewicht des Chinins beträgt 162) multipliziert und ergeben durch 4 dividiert den Prozentgehalt der Chinarinde an Alkaloid. Der Umschlag des Indikators ist in diesem Falle scharf von himmelblau in zwiebelrot.

Eine jodometrische Methode zur Bestimmung von Chinaalkaloiden hat *E. Richter* [1]) ausgearbeitet: 2,5 *g* des gepulverten Materials werden 10 Minuten mit 2 cm^3 HCl und 20 cm^3 Wasser im Wasserbade erhitzt, nach dem Erkalten mit einem Gemisch von 50 *g* Äther + 25 *g* Chloroform + 5 cm^3 15%ige NaOH durchgeschüttelt. 2 *g* Traganth und 2 *g* gebrannte Magnesia dazugefügt, durchgeschüttelt und absitzen gelassen. 60 *g* des klaren Gemisches gießt man ab, destilliert die Flüssigkeit ab, gibt zum Rückstand 50 cm^3 n/20 HCl, stellt unter häufigem Durchschütteln beiseite, bis alles gelöst ist, fügt 50 cm^3 n/20 Pikrinsäurelösung hinzu, schüttelt, bis die Flüssigkeit unter der Chininpikratfällung klar geworden ist und filtriert: 50 cm^3 des klaren Filtrates mischt man mit 50 cm^3 Alkohol und titriert mit n/10 KOH und Phenolphtalein als Indikator; oder man setzt zum Filtrat noch 10 cm^3 einer Lösung aus 4 *g* IK + 1 *g* KIO_3 in 100 cm^3 Wasser, läßt $^1/_2$ Stunde stehen und titriert mit n/10 Thiosulfatlösung. In beiden Fällen ist der Prozentgehalt an Alkaloid $100\ (50-2x) . 0{,}007725$, wenn x die verbrauchten Kubikzentimeter der Titrationsflüssigkeit sind.

---

[1]) *E. Richter*, Apoth.-Ztg. **30**. 254 (1915).

In der Chinarinde stellt *F. Lenci* [1]) den Alkaloidgehalt folgendermaßen fest: Der schwefelsaure Auszug wird auf 100 *cm*³ aufgefüllt, 25 *cm*³ mit kalt gesättigter Pikrinlösung ausgefällt, deren Titer gewichtsanalytisch mit Nitron festgestellt worden war. Nach $^1/_2$ Stunde wird filtriert und in 25 *cm*³ abermals der Pikrinsäuregehalt bestimmt. Zur Berechnung des Alkaloidgehaltes aus der verbrauchten Pikrinsäure ist bei Chinin und Chinidin der Faktor 0,7075 zu verwenden, für Cinchonin und Cinchonidin der Faktor 0,6419.

Eine quantitative Morphinbestimmung in Rinderblut beschreibt *E. Tauber* [2]): Zu 100 resp. 200 *cm*³ Rinderblut und dem vierfachen Volumen Wassers waren 0,1 resp. 0,2 *g* salzsaures Morphin, in 10—25 *cm*³ destillierten Wassers gelöst, hinzugefügt, diese Mischung mit einigen Tropfen Essigsäure bis zur schwachen aber deutlich sauren Reaktion versetzt, dann auf freier Bunsenflamme in einem glasierten eisernen Topf von 5—6 *l* Inhalt bei Siedehitze koaguliert, wobei mit einem starken Glasstab fortwährend umgerührt wurde, bis das Koagulum hellbraun gefärbt und die Flüssigkeit farblos geworden war. Noch heiß wurde dann durch ein angefeuchtetes Leinwandfilter koliert, mit essigsäurehaltigem, destilliertem Wasser ausgewaschen, bis das anfangs etwas rötlich gefärbte Waschwasser ganz farblos wurde. Filtrat und Waschwasser wurden vereint und so lange mit basischessigsaurem Blei versetzt, als noch ein Niederschlag entstand. Nachdem der letztere sich klar abgesetzt hatte, wurde filtriert, der Niederschlag auf dem Filter erst mit destilliertem Wasser, dann mit 95%igem Alkohol ausgewaschen, bis einige Tropfen des alkoholischen Filtrates auf einem Porzellanschälchen verdunstet, weder einen Rückstand noch die *Fröhde*sche Morphinreaktion gaben. Dieses wässerige, von Alkohol befreite Filtrat wurde durch Einleiten von H_2S entbleit, vom abgeschiedenen Schwefelblei abfiltriert, der Niederschlag auf dem Filter wiederum so lange mit destilliertem Wasser ausgewaschen, bis eine kleine Probe verdampft keine Morphinreaktion mehr gab. Das Filtrat davon wurde von dem absorbierten H_2S-gas mittels Durchleitens von Luft an der Pumpe befreit, auf dem Wasserbad bis fast zur Trockene verdampft und der Rückstand mit Alkohol aufgenommen. Durch den Alkohol scheiden sich die Salze und meist auch noch amorphe organische, mehr oder weniger gefärbte Substanzen ab; nach mehrstündigem Stehen und öfterem Digerieren wird filtriert, der Rückstand mit Alkohol nachgewaschen und das alkoholische Filtrat langsam verdunsten gelassen. Der alkoholische Rückstand wird mit wenig Wasser aufgenommen, filtriert und das Filtrat bis auf einige Kubikzentimeter, eventuell nach nochmaligem Auflösen in Alkohol und Ausfällen der

---

[1]) *F. Lenci,* Boll. Chim. Farm. **54.** 417 (1915).

[2]) *E. Tauber,* Archiv f. exper. Pathologie u. Pharmakologie. **27.** 353 (1890).

organischen Farb- und Extraktivstoffe mit basisch-essigsaurem Bleioxyd eingeengt. Aus dieser wässerigen, sauren Lösung wird durch allmählichen Zusatz von fein pulverisiertem, festem Natriumkarbonat das freie Morphin abgeschieden. Je nach der Temperatur und Konzentration erfolgt die Abscheidung schneller oder langsamer. Nimmt man die Ausfällung in warmer Lösung vor, so fällt der fast immer rein weiße Niederschlag schön kristallinisch aus, denn die Löslichkeit des freien Morphins in Wasser (1 : 1000 bei gewöhnlicher Temperatur) nimmt mit der Erwärmung zu und in dem Maße erfolgt die Ausfällung langsamer, was für die Kristallbildung von Vorteil ist. Bei sehr verdünnten Lösungen kann die Ausscheidung mitunter erst nach 24 Stunden deutlich werden. Da Morphin in Wasser etwas löslich ist, muß eine Korrektur angebracht werden. Man fängt in einem kleinen Meßzylinder das Filtrat dieses Niederschlages auf, liest das Volumen von Filtrat und Waschwasser ab. Jeder Kubikzentimeter Flüssigkeit entspricht 1 *mg* Morphin. Die Anzahl der aufgefangenen Kubikzentimeter muß also der Gewichtszahl des abgewogenen Niederschlages in Milligramm zugerechnet werden. Das Filter wird vorher und mit dem Niederschlag nachher bei 110° C getrocknet und gewogen. Auf diese Weise konnten 95,28% des dem Blute zugesetzten Morphins wiedergewonnen werden.

A. D. Thorburns titrimetrische Morphinbestimmungsmethode[1]: Die wässerige Lösung der Morphinsalze wird ammoniakalisch gemacht und mit einer Mischung von drei Teilen Phenyläthylalkohol (der etwas mehr als $^1/_{20}$ seines Gewichtes Morphin bei Zimmertemperatur löst und selbst in Wasser sehr wenig löslich ist) und einem Teil Benzol ausgeschüttelt, bis eine Probe mit *Mayers* Reagens die vollständige Extraktion des Morphins aus der wässerigen Lösung anzeigt, was gewöhnlich nach zwei Extraktionen der Fall ist. Die Lösung wird eine Stunde auf dem Wasserbade erwärmt, eine bekannte Menge n/10 Schwefelsäure zugefügt und die wässerige Lösung mit n/10 Kalilauge unter Verwendung von Hämatoxylin als Indikator titriert; 1 cm^3 der Säure entspricht 0,03 *g* kristallisierten oder 0,0283 *g* wasserfreien Morphins oder 0,0376 kristallisierten Morphinsulfats. Es können auf diese Weise Mengen von weniger als 0,175 *g* bestimmt und die Bestimmung in vier Stunden durchgeführt sein. Kleine Mengen von M o r p h i n und C o d e i n können kalorimetrisch bestimmt werden[2]: Die zu untersuchende Flüssigkeit und gleichzeitig 1 cm^3 einer 0,5%igen Morphin-Vergleichslösung werden zur Trockene verdampft, die Rückstände nach dem Erkalten in 5 cm^3 konz. H_2SO_4 gelöst und in zwei mit Glasstöpseln verschlossenen Zylindern zu 50 cm^3 Inhalt (nach dreimaligem Nachspülen mit je 3 cm^3 H_2SO_4) geschlossen 15 Minuten im siedenden Wasserbade erhitzt. Nach dem Erkalten werden 10 cm^3 einer Lösung

---

[1]) *A. D. Thorburn*, Journ. of Ind. and Engin. Chem. **3**. 754 (1910).

[2]) *E. Carlinfanti*, Boll. Chim. Farm. **54**. 321 (1915).

von 2 Tropfen HNO_3 (spez. Gew. 1,40) in 100 *cm*³ konz. H_2SO_4 zugefügt und kräftig durchgeschüttelt: es entsteht eine charakteristische Blutrotfärbung. Einfüllen in Kalorimetergläser und entsprechendes Verdünnen der Vergleichslösung mit H_2SO_4 gestattet die Ermittlung des Morphingehaltes.

Bei Codein wird nicht zur Trockene, sondern nur auf ca. 1 cm^3 abgedampft, wie hier überhaupt zu starkes Erhitzen vermieden werden muß; die Rückstände werden in 15—20 cm^3 H_2SO_4 gelöst, in Reagensgläser überführt und mit 10 cm^3 einer Lösung von 2 cm^3 2%iger $FeCl_3$-lösung in 100 cm^3 H_2SO_4 15 Minuten auf 80° erwärmt. Es tritt Blaufärbung ein, die zum kalorimetrischen Vergleich dient.

Nikotinbestimmung nach *Bertrand* und *Javillier* [1]) modifiziert von *R. M. Chapin:* Soviel Substanz als 1—2 *g* Nikotin entspricht (von Extrakten mit viel fremden Substanzen nicht mehr als 30 *g*) wird in einen Rundkolben gespült und 1—1,5 *g* Paraffin nebst ein wenig Bimsstein und 5—10 cm^3 starker Natronlauge 1 : 2 hinzugefügt. Nunmehr wird das freie Nikotin mittelst eines starken Wasserdampfstromes abgeblasen, bis einige Kubikzentimeter des Destillates sich mit Silicowolframsäure nicht mehr trüben. Als Vorlage dienen 10 cm^3 Salzsäure 1 : 4. Das im Destillationskolben zurückbleibende Flüssigkeitsvolumen soll bei Beendigung der Destillation so klein als möglich sein. Das Destillat wird auf ein bestimmtes Volumen aufgefüllt, durch ein trockenes Filter filtriert und in einem Teil durch Methylorange die sauere Reaktion festgestellt. Nun wird eine bestimmte, ungefähr $^1/_{10}$ *g* Nikotin entsprechende Menge des Destillates mit der Pipette abgehoben und auf je 100 cm^3 Flüssigkeit 3 cm^3 Salzsäure 1 : 4 und auf ca. 0,01 *g* Nikotin 1 cm^3 einer 12%igen Lösung Silocowolframsäure hinzugefügt. Der entstehende Niederschlag wird gut umgerührt, 11 Stunden stehen gelassen und dann über ein quantitatives Filter abfiltriert. mit kaltem Wasser, das auf einen Liter 1 cm^3 konz. HCl enthält, gewaschen. Die ersten Anteile des Filtrates sind mit einigen Tropfen des Destillates auf einen Überschuß von Silocowolframsäure zu prüfen. Filter und Niederschlag werden noch feucht in einem Platintiegel vorsichtig verascht und zuletzt geglüht. Das Gewicht des Rückstandes mit 0,114 multipliziert gibt die Menge des gefällten Nikotins an. Zur Erzielung noch größerer Genauigkeit kann der Niederschlag in einem gewogenen Goochtiegel gesammelt, bei 125° getrocknet und als wasserfreies Nikotin-Silocowolframat $2C_{10}H_{14}N_2 . 2H_2O . SiO_2 . 12WoO_3$ gewogen werden. Man kann den Silocowolfram-Niederschlag auch in Wasser verteilen, das Salzsäure und Reagens enthält, denselben nach dem Zentrifugieren durch $MgO + H_2O$ zersetzen, das abgespaltene Nikotin durch Wasserdampf übertreiben und mit Schwefelsäure, die

[1]) *Bertrand* und *Javillier,* Bull. de la Science Pharmakol. (4). 5. 241 (1909); 16. 7 (1909).

im Liter 3,024 *g* H_2SO_4 enthält, unter Verwendung von Alizarinsulfosäure als Indikator titrieren. 1 *cm*³ dieser Säure entspricht 10 *mg* Nikotin.

Bei Gegenwart von Pyridinbasen bestimmt man das Nikotin nach *L. Surre*[1]) folgendermaßen: Destilliert man 50 *cm*³ einer 1—8% Nikotin oder Nikotinsalz enthaltenden Lösung bei Anwesenheit von MgO und pulverisiertem Bimsstein mit Wasserdampf über, so sind in den ersten 150 *cm*³ das Nikotin zum größten Teil und sämtliche Pyridinbasen enthalten, in den folgenden 150 *cm*³ der Rest des Nikotins. Nun geht die polarimetrische Ablenkung von 1—8%igen Nikotinlösungen ihrer Konzentration proportional, ohne daß selbst Beimengungen von 10% Pyridinbasen den polarimetrischen Ablenkungswert beeinflussen. Destilliert man aus 50 *cm*³ Probe zweimal je 150 *cm*³ ab, so berechnet sich der Nikotingehalt in Grammen pro Liter nach der Formel:

$$N + N' = A \times 18{,}57 + n \times 0{,}486$$

wo N den Nikotingehalt des ersten, N' den des zweiten Destillates, A die Ablenkung im 20 *mm*-Rohr des *Laurent*schen Apparates bei 20° C, n die zur Bestimmung von 100 *cm*³ des Destillates erforderliche Anzahl Kubikzentimeter n/10 Schwefelsäure bedeuten. Die Nikotinmenge der ersten 150 *cm*³ des Destillates wird polarimetrisch, die der zweiten 150 *cm*³ maßanalytisch bestimmt. Reagiert der Saft sauer, so muß die Destillation unter Zufügung von mindestens 1 *g* MgO und 2 *g* Bimsstein vorgenommen werden. Die Konstanten der Berechnungsformel sind in diesem Falle zu verdoppeln, also: $N + N' = A \times 37{,}14 + n \times 0{,}972$. Zur Titration kann man 0,5 *cm*³ einer Lösung von 0,1 *g* Luteol in 50 *cm*³ 90%igem Alkohol als Indikator benützen. Höherprozentige Tabaklaugen müssen auf höchstens 10% verdünnt werden. In frischen Pflanzen kann man den Nikotingehalt nach *Mellet*[2]) bestimmen. Etwa 250 *g* der fein zerschnittenen Pflanzensubstanz wird im verschlossenen Kolben mit siedendem Wasser übergossen stehen gelassen und nach 24 Stunden mit Kalkmilch versetzt und im verschlossenen Kolben unter häufigem Umschütteln wieder 24 Stunden stehen gelassen. Das in Freiheit gesetzte Nikotin wird mit Wasserdampf abdestilliert, wobei sich das Volumen im Destillationskolben verringern muß. Die Destillation ist beendigt, wenn das Dreifache der ursprünglichen Flüssigkeit überdestilliert ist. Nun wird das Destillat mit Schwefelsäure angesäuert, unter möglichster Vermeidung von Luftzutritt eingeengt, Kaliumhydroxyd zugefügt und mit Äther extrahiert. Die ätherische Lösung wird eingedunstet, wobei das in der Lösung enthaltene Ammoniak entweicht. Der Äther wird, nachdem die Dämpfe kein Ammoniak mehr enthalten, bei gewöhnlicher Temperatur zur Trockene gebracht, der Rückstand in Wasser gelöst und mit n/10 Schwefelsäure titriert. Der Gesamtverlust

---

[1]) *L. Surre*, Annales des Falsifications. 4. 331 (1911).

[2]) *R. Mellet*, Schweiz. Wochenschr. f. Chem. u. Pharmac. 49. 117 (1911).

an Nikotin bei diesen Operationen beträgt im Mittel 0,06 *g*, die also den gefundenen Werten zuzurechnen sind.

Nikotinbestimmung nach *M. Popovici:* 20 *g* Tabakpulver werden mit 10 cm^3 einer verdünnten alkoholischen Natronlauge (6 *g* NaOH auf 40 *g* Alkohol) unter Zufügung von 60 cm^3 95%igen Alkohols imprägniert und dann im Soxhletapparat 3—4 Stunden mit Äther ausgezogen. Der ätherische Auszug wird in demselben Kolben, welcher den Ätherextrakt aufgenommen hat (beim Extrahieren im Extraktionsapparat) mit 10 cm^3 einer ziemlich konzentrierten, salpetersauren Phosphormolybdänsäurelösung geschüttelt, wodurch Nikotin, Ammoniak, Pyridin etc. als ein leicht zu Boden sinkender Niederschlag ausgefällt wird und die überstehende Ätherschicht sorgfältig abgegossen. Der den Niederschlag enthaltende Schlamm wird durch Zusatz von destilliertem Wasser auf 50 cm^3 gebracht und das Nikotin durch Hinzufügen von 80 *g* feingepulverten $Ba(OH)_2$ in Freiheit gesetzt. Da die Zersetzung langsam erfolgt, so empfiehlt es sich, den Kolben mindestens einige Stunden lang unter öfterem Umschütteln stehen zu lassen. Der anfänglich blaue Niederschlag ändert seine Farbe bald in blaugrün und wird schließlich gelb. Das erhaltene alkalische Zersetzungsprodukt, welches das freie Nikotin enthält, wird abfiltriert und mit dem immer etwas gelb gefärbten, klaren Filtrat eine Polarisationsröhre gefüllt und mittelst eines Polarisationsapparates der Drehungswinkel in Minuten abgelesen. Um aus dem Drehungswinkel die Menge des Nikotins zu berechnen, bedient man sich einer Tabelle, welche in folgender Weise zusammengestellt ist: eine ätherische Lösung von bekanntem Nikotingehalt wird bereitet und aus dieser genau nach dem oben angegebenen Verfahren das Nikotin herausgefällt und die Ablenkung der Polarisationsebene durch eine 2 *dm* lange Schicht der Lösung bestimmt.

	50 cm^3 Lösung enthalten Nikotin in Gramm	Differenz in Gramm	Der beobachtete Drehungswinkel in Minuten	Differenz in Minuten	Einer Minute entsprechender Nikotingehalt in Gramm
1.	2,000	—	337	—	—
2.	1,875	0,125	318	19	0,00658
3.	1,750	„	298	20	0,00622
4.	1,625	„	278	„	„
5.	1,500	„	258	„	„
6.	1,375	„	238	„	„
7.	1,250	„	217	21	0,00595
8.	1,125	„	196	„	„
9.	1,000	„	175	„	„
10.	0,875	„	154	„	„
11.	0,750	„	133	„	„
12.	0,625	„	111	22	0,00569
13.	0,500	„	89	„	„
14.	0,375	„	67	„	„
15.	0,250	„	45	„	„

Um den Tabak auf seinen Nikotingehalt zu prüfen, behandelt man eine abgewogene Menge desselben in der angegebenen Weise und bestimmt den Drehungswinkel der so erhaltenen Nikotinlösung. Aus der gefundenen Zahl ergibt sich der Nikotingehalt der angewendeten Tabakmenge entweder durch direkte Vergleichung dieser Zahl mit der Tabelle oder durch Multiplizieren derselben mit dem in der letzten Kolonne der Tabelle angegebenen Koeffizienten. Die Menge des Fällungsmittels, des hinzugefügten Wassers, des zur Zersetzung des Niederschlags angewendeten Alkalis und die Länge der zur Polarisation dienenden Röhre muß bei allen Versuchen genau dieselbe sein.

J. v. Degrazia (Fachliche Mitteilungen der österr. Tabakregie, 1910) treibt das Nikotin, statt es zu fällen mit Wasserdampf über und bestimmt im Polarisationsapparat den Drehungswinkel des Destillates nach der Formel: P (Prozentgehalt an Nikotin) $= \frac{\alpha . G . f}{g}$, wo α den Ablesungswinkel, G das Gewicht des Destillates, g das Gewicht des Tabakextraktes und f einen einer Tabelle der Originalarbeit zu entnehmenden Korrektionsfaktor bedeutet.

Verfahren von *W. König* (Chemiker-Zeitung **35**, 521 [1911]): 20 *g* Tabakextrakt werden mit Seesand, dem 4 cm^3 einer Natronlauge 1 : 1 hinzugefügt wurden, verrieben und soviel Gips beigegeben, bis ein fast trockenes Pulver entsteht. Dieses wird mit 100 cm^3 Xylol (nach der Modifikation von *Toth*) 2—3 Stunden digeriert, nach dem Absitzen, das sehr schön und schnell von statten geht, 30—40 cm^3 abfiltriert und polarisiert. Zur maßanalytischen Bestimmung werden 25 cm^3 des Filtrates mit 25—50 cm^3 n/10 Salzsäure und 50—75 cm^3 Wasser versetzt und nach Zugabe von 25 cm^3 Äther, dem 4 Tropfen einer alkoholischen Auflösung von Jodeosin 1 : 500 zugesetzt wurden, kräftig geschüttelt und unter fortwährendem Schütteln mit n/10 Natronlauge bis zur Blaßrosafärbung zurücktitriert. 1 cm^3 n/10 Salzsäure = 0,0162 *g* Nikotin. Die Art des Indikators ist für alle Nikotinbestimmungen von großer Wichtigkeit, je nach dem Indikator kann das Resultat auch bei gleich konzentrierten Lösungen sehr wesentlich differieren. Es ist deshalb nicht nur wichtig, stets ein und denselben Indikator zu benützen, sondern auch das Auge mit dem betreffenden Umschlag genau vertraut zu machen. Es empfiehlt sich vielleicht auch, statt Jodeosin Cochenille (stets frisch bereitet) anzuwenden, dessen Umschlag von blaßrot nach farblos recht gut zu beobachten ist.

Eine gravimetrische Methode für die Bestimmung des Nikotins, die eine Trennung des NH_3 vom Nikotin ermöglicht, wurde von *H. Brczina*[1]) auf Grund der Leichtlöslichkeit des Ammonpikrats in essigsaurer Pikrinsäure und Unlöslichkeit des Nikotin-Dipikrates darin, ausgearbeitet. 10—20 *g* des Materials werden mit der doppelten Menge

[1]) *H. Brczina,* Fachliche Mittlgen. d. österr. Tabakregie, Wien 1915, H. 1—3.

K_2CO_3 versetzt und Wasser bis zur breiigen Konsistenz zugefügt. Nach kurzer Mazeration wird mit Wasserdampf destilliert, bis einige Tropfen des Destillates mit essigsaurer Pikrinsäure keinen Niederschlag geben. Von dem 300—800 cm^3 betragenden Destillat werden nach gutem Durchschütteln ein aliquoter Teil (ca. die Hälfte) entnommen und Essigsäure bis zur sauren Reaktion zugesetzt. Als Fällungsmittel dient eine 10%ige Azeton-Pikrinsäurelösung, die unter Umrühren zugesetzt wird. Der Niederschlag setzt sich rasch ab, zur klaren Flüssigkeit wird abermals das Fällungsreagens zugesetzt, bis keine Fällung mehr entsteht. Der Niederschlag wird abdekantiert und dann abgenutscht und mit gesättigter, wässeriger Pikrinsäurelösung gewaschen. Das gefaltete Filter wird mit wässeriger Pikrinsäure getränkt, getrocknet, gewogen. Der abgesogene Niederschlag wird samt Filter bei 40° getrocknet und gewogen: die Differenz beider Wägungen ergibt das Gewicht des Nikotinpikrates.

Auch *R. Spallino* [1]) benützt den Umstand, daß Nikotinpikrat in wässeriger Lösung neutral, in alkoholischer sauer reagiert und daher zur Absättigung in ersterem Lösungsmittel 2, in letzterem 1 Säureäquivalent bindet; hingegen verhält sich wässerige und alkoholische Lösung bei Ammoniak normal. 3,5 *g* Material werden nach Zusatz von Magnesiamilch im Dampfstrom destilliert, das Destillat in einer abgemessenen Menge wässeriger Pikrinsäurelösung aufgefangen, die Hälfte der Flüssigkeit zur Trockene eingedampft, in Wasser aufgenommen, vom Unlöslichen abfiltriert und mit n/20 Barytlösung zurücktitriert. Der Rückstand der anderen eingedampften Flüssigkeitshälfte wird mit Alkohol versetzt und gleichfalls mit Baryt zurücktitriert (Lakmoid als Indikator). Die Differenz beider Titrationen ergibt die Nikotinmenge.

Schließlich haben *Harrison* und *Self* [2]) eine direkte Methode dafür ausgearbeitet: Das Material wird nach Alkalisierung solange mit Wasserdampf destilliert, bis ein Tropfen des Destillates mit Jod keinen Niederschlag gibt. Das Destillat wird in einem Überschuß einer gemessenen Säuremenge aufgefangen und mit n-Alkali zurücktitriert (Lakmus oder Cochenille als Indikator). Damit ist die Summe von Nikotin + Ammoniak ermittelt. Nach Ansäuern der titrierten Lösung wird die Flüssigkeit auf 50 cm^3 eingedampft, das vorhandene Nikotin mit Jod ausgefällt und der Niederschlag abfiltriert. Im Filter wird das Jod durch Natriumthiosulfatlösung entfärbt, das Ammoniak nach Zusatz von Alkali abdestilliert, in bestimmter Menge gestellter Säure aufgefangen und durch Zurücktitrieren in der üblichen Weise die Menge des Ammoniaks bestimmt. Die Differenz beider Titrationen ergibt die Nikotinmenge.

[1]) *R. Spallino*, Gazz. chem. ital. **43**, II, 493 (1913).
[2]) *Harrison* und *Self*, Pharmaceut. Journ. **34**. 718 (1912).

Von den Fällungsverfahren ist das zuverlässigste das nach *Bertrand-Jarillier*, von den maßanalytischen das nach *Königs* und das gleich zu beschreibende nach *Toth*, von den polarimetrischen das von *Popovici* und *Surre*. Das eleganteste, in kürzester Zeit auszuführende Verfahren, welches auch bei einiger Übung genaue Zahlen liefert, ist das von *I. Toth:* Man zerreibt den lufttrockenen Tabak möglichst fein (es ist eine wesentliche Bedingung für die genauen Resultate nach dieser Methode, daß das Pulver äußerst fein zerrieben ist und von den Blattrippen keine größeren unzerriebenen Stücke zurückbleiben, die bei der Extraktion Nikotin zurückhalten könnten), verrührt 6 *g* in einer Porzellanschale mit 10 cm^3 Natronlauge von 20% und gibt so viel Gips zu, bis die Masse pulverförmig geworden ist. Auch hier ist es sehr wesentlich, daß das Durcharbeiten mit der Natronlauge sorgfältig erfolgt und eine völlig durchtränkte Masse resultiert, in der aber keine zusammengebackenen Klumpen erscheinen dürfen. Das Durcharbeiten geschieht zweckmäßig mit zwei Nickelspateln, welche am Schlusse des Durchmischens mit Filtrierpapier quantitativ abgewischt werden, das dann beim präparierten Tabakpulver verbleibt. Das ganze wird quantitativ mit ca. 100 cm^3 eines aus gleichen Teilen Petroläther-Äther hergestellten Gemisches in einen Kolben gespült und einige Zeit geschüttelt. Dann wird eine Stunde absitzen gelassen und möglichst schnell 25 cm^3 herauspipettiert. Zu dieser Menge gibt man 40—50 cm^3 Wasser und einen Tropfen Jodeosin (resp. Cochenille) und einen Überschuß von n/10 Schwefelsäure; den Überschuß titriert man dann mit n/10 Natronlauge zurück. Von Tabaksaucen nimmt man 10 *g* in Arbeit. Von dem vorhandenen Ammoniak geht im Höchstfalle 0.0005 *g* in die 25 cm^3 der Pethroläther-Ätherlösung über.

Coffeinbestimmung nach *K. Gorter*[1]: Das Coffein ist im Kaffee größtenteils in Form der Doppelverbindung chlorogensauren Kalicoffeins enthalten, welcher das Coffein durch trockenes Chloroform nicht entzogen werden kann. Aus trockenem Kaffeepulver nimmt Chloroform auch bei neunstündiger Extraktionsdauer nur ein Zehntel der totalen Coffeinmenge auf. Wird aber das Kaffeepulver vorher mit Wasser durchfeuchtet, so gelingt es leicht, das gesamte Coffein innerhalb drei Stunden mit Chloroform zu extrahieren. 11 *g* sehr fein gepulverten Kaffees werden mit 3 cm^3 Wasser durchfeuchtet. Nach einer halben Stunde ist das Wasser genügend absorbiert; nun wird während drei Stunden im *Soxhlet*schen Apparat mit Chloroform extrahiert. Man destilliert dann das Chloroform ab und zieht den aus Fett und Coffein bestehenden Rückstand mit heißem Wasser aus. Das Fett wird über einen dichten Wattepfropf abfiltriert und mit heißem Wasser nachgewaschen, so daß alles Coffein in das Filtrat gelangt. Dieses wird nach dem Erkalten mit Wasser bis zu 55 cm^3 aufgefüllt und hiervon

[1]) *K. Gorter, Liebigs* Annalen d. Chem. **358**. 339 (1908).

50 cm^3 abpipettiert. Man führt nun durch viermal wiederholtes Ausschütteln mit Chloroform das Coffein in dieses über und destilliert dann aus einem tarierten Kölbchen ab. Das rückständige Coffein ist von fast weißer Farbe und wird nach dem Trocknen bei 100° gewogen. Eine Hauptbedingung für die exakte Bestimmung ist feinstes Pulverisieren des Kaffees.

Coffeinbestimmung nach *Lendrich* und *Nottbohm*[1]. 20 *g* feingemahlener Kaffee werden mit 10 cm^3 Wasser versetzt und damit 1—2 Stunden stehen gelassen; dann wird das Pulver 3 Stunden mit Tetrachlorkohlenstoff extrahiert, dem Auszug 1 *g* Paraffin zugesetzt, der Tetrachlorkohlenstoff verdunstet und der Rückstand mit siedendem Wasser ausgezogen. Das abgekühlte Filtrat (200 cm^3) wird bei Rohkaffee mit 10—15 cm^3, bei geröstetem Kaffee mit 30 cm^3 1%iger Lösung von Kaliumpermanganat versetzt, nach $^1/_4$stündigem Einwirken des Mangans durch 3%iges Wasserstoffsuperoxyd, dem 3% Essigsäure zugesezt wurden (100 : 1), als Superoxyd gefällt, gekocht und abfiltriert. Das Filtrat wird zur Trockene verdampft, kurze Zeit bei 100° C getrocknet und mit wässerigem Chloroform erschöpft. Nach Verdunsten des Extraktionsmittels wird das Coffein, das bei Rohkaffee rein weiß, bei geröstetem leicht gelbstichig ist, eine halbe Stunde bei 100° C getrocknet und gewogen.

Nauninga bestimmt das Coffein folgendermaßen: Die fein gepulverten Pflanzenteile werden 10 Tage bei Zimmertemperatur im dampfgesättigten Raum stehen gelassen, so daß ihr Wassergehalt 20—25% des Gewichtes beträgt, dann wird das Pulver (ca. 5 *g*) 3 Stunden im Soxhlet mit Chloroform extrahiert, das Chloroform abdestilliert, der Rückstand mit kochendem Wasser aufgenommen, abgekühlt, mit einigen Tropfen Bleiazetat versetzt und auf 100 cm^3 aufgefüllt. Die Flüssigkeit wird filtriert und davon 50 cm^3 mit $CHCl_3$ ausgeschüttelt. Die Ausschüttelung wird filtriert und abdestilliert, wobei die weißen oder höchstens schwachgelblichen Coffeinnadeln zurückbleiben, die bei 95° getrocknet und gewogen werden. Zur Kontrolle kann eine N-Bestimmung nach *Kjeldahl* vorgenommen werden.[2])

Zur Bestimmung des Theobromins werden 10 *g* des Pulvers mit 5 *g* MgO gemischt und 300 cm^3 Wasser hinzugefügt, die Masse 3 Stunden am Rückfluß erhitzt und heiß filtriert, der Rest noch dreimal 1 Stunde mit 150 cm^3 Wasser gekocht und auch filtriert. Das ganze Filtrat wird eingeengt und mit Sand gemischt am Wasserbad zur Trockene eingedampft. Der pulverisierte Rückstand wird viermal mit je 100 cm^3 $CHCl_3$ ausgekocht, warm filtriert, das $CHCl_3$ abdestilliert, der Rück-

[1]) *K. Lendrich* und *E. Nottbohm,* Zeitschr. f. d. Unters. v. Nahrungs- und Genußmitteln. **17.** 241 (1909).

[2]) *A. W. Nauninga,* Onderzoekingen betreffend de bestanddeelen van het thee blad Med.'s Lands Plantentuin. 46 (1901).

stand bei 95° getrocknet und gewogen; er enthält (bei Kakaosamen als Ausgangsmaterial) Theobromin neben Coffein. Der Rückstand wird mit Benzol behandelt, in dem Theobromin praktisch unlöslich ist (im Verhältnis 1 : 100.000), die Benzollösung abfiltriert, das Benzol abdestilliert und der nach Trocknen bei 95° verbleibende Rückstand als Coffein berechnet, während das in Benzol Unlösliche als Theobromin in Rechnung gestellt wird.[1]) *Weevers*[2]) hat mit den beiden Bestimmungen gute Erfolge erzielt.

Quantitativer Nachweis von Solanin nach *v. Morgenstern:* 100—200 *g* Kartoffeln werden zu einem feinen Brei zerrieben und unter Wasserzusatz mehrfach ausgepreßt; zweimalige Wiederholung genügt in der Regel. Aus den vereinigten Lösungen wird durch Zusatz von 0,5 cm^3 Eisessig und einstündiges Erwärmen auf dem Wasserbade das Eiweiß ausgefällt. Das Filtrat vom Eiweißniederschlag wird zum Sirup eingedampft und mit 96%igem Alkohol unter Umrühren so lange versetzt, bis ein weiterer Zusatz keine Trübung mehr hervorruft; nach zwölfstündigem Stehen wird die Lösung abgegossen. Der Rückstand wird zweimal mit heißem Alkohol ausgeknetet. Die alkoholischen Lösungen werden auf dem Wasserbad vom Alkohol befreit, mit essigsaurem Wasser aufgenommen, erwärmt, filtriert, zum Sieden erhitzt und tropfenweise mit Ammoniak gefällt. Nach fünf Minuten langem Stehen auf dem Wasserbade wird der entstandene Niederschlag gesammelt, mit ammoniakhältigem Wasser ausgewaschen und in siedendem Alkohol gelöst. Diese Lösung wird dann nach dem Verdampfen des Alkohols in der gleichen Weise noch einmal behandelt. Das Solanin kann auf einem bei 90° getrocknetem Filter gesammelt und bei derselben Temperatur getrocknet werden oder nach dem Lösen in heißem Alkohol in einem tarierten Schälchen zur Trockene verdampft werden. Andere Pflanzenteile werden vor dem Extrahieren bei 100° getrocknet, fein gemahlen und dann nochmals bei Siedehitze mit essigsäurehaltigem Wasser ausgezogen.

Zur Bestimmung des Atropins in Extrakten oder Blättern von Atropa Belladonna verfährt man nach *H. Rasmussen*[3]) folgendermaßen: 6 *g* Extrakt werden in 5 cm^3 Alkohol + 5 cm^3 20%igem Ammoniakwasser gefällt und mit 60 *g* Äther ausgeschüttelt; nach 3—4stündigem Stehen wird die Ätherschicht abgetrennt und 50 cm^3 davon dreimal ausgeschüttelt, jedesmal mit 25 cm^3 1%iger HCl; die sauren Auszüge werden mit einem geringen Überschuß 10%iger Silicowolframsäurelösung gefällt und der Niederschlag nach 8 Stunden auf einem Filter gesammelt, mit wenig 1%iger HCl gewaschen, geglüht

---

[1]) *J. Dekker,* Über einige Bestandteile des Cacao und ihre Bestimmung. Inaug.-Diss. Bern.

[2]) *Th. Weevers,* Die physiol. Bedeutung des Coffeins und des Theobromins, Extr. des Annales du Jardin Botan. d. Buitenzorg, II, 6 (1907).

[3]) *H. Rasmussen,* Ber. d. pharm. Ges. 27. 193 (1917).

und gewogen. Glührückstand $\times$ 0,4067 = Atropin, wozu noch eine Korrektur von 0,0054 *g* Atropin für je 100 cm^3 Flüssigkeit kommt, in der die Fällung stattgefunden hat. Oder es werden die gepulverten Blätter mit 95 *g* verdünntem Alkohol eine Stunde geschüttelt, das Filtrat in gewogener Schale auf 10 *g* eingedampft und ihm nach dem Abkühlen 10 Tropfen verdünnter H_2SO_4 zugesetzt. 12 *g* Filtrat werden mit 60 cm^3 Äther und 4 cm^3 NH_4OH eine Minute geschüttelt, darauf 3 *g* Traganthpulver hinzugefügt und nach Schütteln der Äther abdestilliert; der Rückstand wird nach nochmaligem Aufnehmen in Äther und Verdampfen mit 5 cm^3 Alkohol gelöst, mit 5 cm^3 Wasser verdünnt, 2 Tropfen Methylrot zugefügt und mit n/10 Säure titriert.

In Cortex Granati kann das Alkaloid folgendermaßen bestimmt werden: 7 *g* Rinde werden mit 70 cm^3 Äther + 7 cm^3 Na OH eine halbe Stunde geschüttelt, durch Watte filtriert und nun im Scheidetrichter nochmals mit 1 cm^3 Wasser geschüttelt, die ätherische Flüssigkeit abfiltriert und 50 cm^3 Filtrat nach Zusatz von 2 Tropfen Methylorange 1 : 1000 mit n/40 HCl bis zur bleibenden Rotfärbung versetzt: 1 cm^3 n/40 HCl = 3,675 *mg* Alkaloid. Hat man Extrakt, so wird dieser in einer Menge von 2,5 *g* (pulverisiert) mit 1 *g* MgO versetzt und in der Schüttelflasche mit 10 cm^3 NaOH geschüttelt; hierauf mit 75 cm^3 Äther eine halbe Stunde lang, hierauf die ätherische Schicht abgelassen und zweimal mit je 1 cm^3 Wasser geschüttelt und filtriert; 60 cm^3 werden schließlich zur Titration verwendet.

Sehr kleine Quantitäten von Alkaloiden lassen sich nach *Traubes* Tropfenzählmethode quantitiv bestimmen. Der Gebrauch des dazu dienenden Stalagmometers wird an anderer Stelle dieses Werkes beschrieben.[1])

Die Firma *C. Gerhardt*, Bonn liefert als Hilfsapparat zum Stalagmometer auch automatische Tropfenzählapparate mit elektrischem Kontakt und Klingelwerk.

Bei manchen kolloidalen Medien z. B. in Farbstofflösungen, wie Nachtblau, Nilblau, Wollviolett etc. erfährt die Oberflächenspannung und damit die Tropfengröße eine oft bedeutende Änderung, falls Stoffe zugesetzt werden, die als Kolloidgifte bezeichnet werden können, wozu auch die Alkaloide gehören. Die Kolloidgifte sind identisch mit Blutgiften, indifferente Stoffe dagegen ändern die Tropfengröße nicht, so daß solche „kolloidgiftige" Stoffe auch im Gemenge mit indifferenten Stoffen und in verschiedenen Lösungsmitteln nachgewiesen werden können. Für die Alkaloidbestimmung scheint *Traubes* k a p i l l a r - t i t r i m e t r i s c h e Methode recht verwendbar zu sein. Wenn man eine mit einigen Tropfen Quecksilberchlorid geimpfte Nachtblaufärbung tropfenweise mit entsprechend äquivalenter Jodkalilösung ver-

---

[1]) S. a. Berichte d. D. chem. Ges. Bd. **20**. 2644, 2824, 2829, 2831 (1887); Biochem. Zeitschr. **24**. 341 (1910).

setzt, so nähert sich das Medium in dem Maße als es „entgiftet" wird, wieder dem normalen Gleichgewichtszustande.

10 *cm*³ einer 0,2%igen Nachtblaulösung (Tropfenzahl = 58,2) wurden mit 10 Tropfen $^1/_{40}$ äquivalenter $HgCl_2$-Lösung mit dem Tropfglas versetzt. Die Tropfenzahl betrug jetzt 45,5. Die folgende Reihe zeigt den Einfluß eines tropfenweisen Zusatzes von $^1/_{20}$ äquivalenter Jodkalilösung zu 10 *cm*³ Nachtblau:

Tropfen IK:	1	2	3	4	5	6	7	8	10
Tropfenzahl:	46.2	46.1	48.25	52.05	54.2	54.3	51.05	50.2	49.9

1 Tropfen äquivalenter $HgCl_2$-lösung wie $^1/_{20}$ äquivalenter IK-lösung entspricht sehr angenähert 0,09 *cm*³. An Stelle der bequemeren Tropfgläser kann man natürlich auch feinere Tropfpipetten verwenden.

Ein Maximum der „Entgiftung" in obiger Reihe ist bei Zusatz von 5—6 Tropfen IK-lösung zu sehen, dann macht sich der vergiftende Einfluß des überschüssigen Jodkalis geltend.

Bei Alkaloidtitrationen benützt man Wollviolett und Tannin; bei hinreichender Verdünnung bleibt die Lösung vollkommen durchsichtig.

10 *cm*³ 0,2%igen Wollviolett	Tropfenzahl	55,65
dazu 1 Tropfen = 0,075 *cm*³ 2%igen Kokainchlorhydrat	„	64,8
„ 1 „ = 0,09 *cm*³ 0,4%igen Tannin	„	63,7
„ 2 „ „ „ „	„	63.2
„ 5 „ „ „ „	„	61,9
„ 10 „ „ „ „	„	60,6
noch weitere 5 Tropfen 2%igen Tannin	„	58.2
„ „ 10 „ „ „	„	55,4

10 *cm*³ Wollviolett	Tropfenzahl	55,65
„ „ und 1 Tropfen = 0,09 *cm*³ $^1/_{100}$% Aconitinchlorhydrat	„	55.95
„ „ „ 2 „ „	„	56,2
„ „ „ 4 „ „	„	56,65
„ „ „ 10 „ „	„	58,—
„ „ „ 20 „ „	„	60,2
dazu 2 „ $^1/_{100}$% Tannin		
„ 5 „ „ „	„	59.9
„ 20 „ „ „	„	59,55
„ 40 „ „ „	„	58,4
„ 70 „ „ „	„	56.95

Mikrochemischer Nachweis der Alkaloide.

Es wurde schon im vorhergehenden wiederholt auf die Wichtigkeit hingewiesen, welche der Kristallform, den Farbenreaktionen und der Sublimation bei der Analyse der Alkaloide zukommt. Man wird häufig durch Mikroanalyse ein viel vollständigeres und jedenfalls rascher ein Bild über die qualitative Zusammensetzung eines Alkaloidgemisches erhalten, wenn man die Isolierung und Diagnostizierung auf mikrochemischem Wege vornimmt. In Extrakten wird häufig die Kapillaranalyse nach *Goppelsröder* Anhaltspunkte geben. Streifen

von mit Reagentien getränktem und nachher getrocknetem, weißem, ungeleimtem Papier werden ca. 3—4 *cm* tief in die Lösungen eingetaucht, wobei das Wasser gewöhnlich den Lösungen an Steighöhe und Schnelligkeit des Steigens weit voran eilt, während die gelösten Stoffe sich nach einiger Zeit je nach ihrer spezifischen, kapillaren Steighöhe in Zonen scharf voneinander trennen. Werden jeder der erhaltenen Zonen ihre durch Adsorption aufgenommenen Bestandteile durch passende Lösungsmittel wieder entzogen, so findet durch eine zweite Kapillaroperation eine noch weitergehende Trennung statt, so daß durch wiederholtes Auflösen und Wiederkapillarisieren sich Mischungen von Dutzenden Stoffen scharf trennen und hernach jeder dieser Stoffe durch spektroskopische, mikroskopische oder chemische Untersuchung charakterisieren läßt. Am besten eignet sich reines Analysenfiltrierpapier zu solchen Prüfungen; Papiere mit über 60 *mm* Steighöhe in 10 Minuten gegenüber Wasser sind die besten; die Steighöhe ist unabhängig von der Dicke des Papieres, Mineralstoffe vermindern die Steighöhe. Die Lösungen der Alkaloide und ihrer Salze geben ziemlich hoch gelegene Zonen, von welcher z. B. die des Morphins beim Betupfen mit $FeCl_3$ dunkelblau, die des Strychnins mit konz. $H_2SO_4 + K_2Cr_2O_7$ violettblau, die des Brucins mit HNO_3 schön rot und bei nachheriger Behandlung mit $SnCl_2$ blau wird. Zum Nachweis der Zonen von Narkotin, Kodein, Papaverin, Kryptopin verwendet man hauptsächlich die durch *Fröhdes* und *Erdmanns* Reagens bewirkten Farbenreaktionen oder das Reagens von *Wasicky*. Die Strychninzone wird mit schwefelsäure- oder salpetersäurehaltigem Wasser ausgezogen, einige Tropfen Kalibichromatlösung bis zur Gelbfärbung zugefügt, wodurch ein rotgelber, kristallinischer Niederschlag von Strychninchromat entsteht, der mit konz. H_2SO_4 eine vorübergehend blauviolette Lösung gibt, die das ganze Spektrum bis auf rot verdunkelt. Veratrin liefert mit H_2SO_4 eine gelbe, später kirschrote Lösung, die alle Strahlen bis auf rot und orange absorbiert und bei genügender Verdünnung ein breites Band in Grün zwischen D und b gibt. Durch Auflösen von Chinin in Chlorwasser und Zusatz von Ammoniak erhält man eine grüne Lösung, die das ganze Spektrum bis auf grün absorbiert. Eine mit Chlorwasser, dann mit $K_4Fe(CN)_6$ und noch mit etwas Ammoniak versetzte, intensiv rot gefärbte Chininsalzlösung gibt einen Chloroformauszug, der ein breites Band in grüngelb bewirkt.

Für den mikrochemischen Nachweis der Alkaloide kommen ebenso wie für den makrochemischen die allgemeinen und die speziellen Fällungsreaktionen wie auch die Farbenreaktionen in Betracht. Als zuverlässiges Fällungsmittel hat sich das Jodidiodkali (gleiche Teile Jod und Jodkali in 1%iger wässeriger Lösung) bewährt, das mit Alkaloiden einen rotbraunen, in Natriumthiosulfat löslichen Niederschlag liefert.

Zahlreiche Alkaloide lassen sich gut mikrosublimieren, allerdings aus reinen Präparaten, weshalb hier ebenso wie früher eine möglichste Reinigung der Extrakte notwendig ist. Nur Koffein wurde bisher durch direkte Sublimation aus dem Gewebe isoliert. Die Sublimation kann direkt vom Uhrglas aus durchgeführt werden, indem man die kleinen Uhrgläser, in denen sich die zerkleinerte Probe befindet, mit einer runden Glasplatte bedeckt, auf der zur Kühlung ein Wassertropfen liegt. Erhitzt wird am Drahtnetz über der Flamme eines Mikrobrenners, die ca. 7 *cm* vom Uhrglas enfernt ist. Das alsbald aufliegende Sublimat kann durch Anhauchen umkristallisiert und dann durchmustert werden. *Molisch*[1]) sublimiert in der Weise, daß er einen Objektträger auf eine Asbestplatte bringt, auf den Objektträger einen kleinen Glasring (15 *mm* breit, 7 *mm* hoch) legt, die zu prüfende Substanz hineingibt und mit einem zweiten Objektträger zur Aufnahme des Sublimates bedeckt. *Tunmann*[2]) verwendet die Sublimation auf der Asbestplatte, auf welche ein Bruchstück eines Objektträgers gelegt wird (etwa der vierte Teil eines solchen, da größere Stücke leicht springen), darauf die zu untersuchende Substanz. 2—3 *cm* davon entfernt liegt auf der Asbestplatte ein Holzstäbchen von 3—4 *mm* Höhe und 6—8 *cm* Länge. Über die Substanz wird nun ein Objektträger derart gelegt, daß er mit einem Ende auf der Asbestplatte, mit dem anderen auf dem Holzstäbchen ruht, ohne das untere Bruchstück zu berühren; dadurch wird der Sublimationsraum 0.5—1,5 *mm*. Erhitzt wird mit einer Spirituslampe, deren Spitze die Asbestplatte berührt. Die mit Sublimat bedeckten Objektträger werden alle Minuten gewechselt, auch wenn nur ein und dieselbe Substanz sublimiert wird. Pflanzenpulver wird zweckmäßig mit einem Tropfen Wasser zu einem Brei auf dem Objektträger verrührt, um ein Mitgerissenwerden von Pflanzenteilchen hintanzuhalten. Bei der Bildung des Sublimates kommt es sehr auf die Art der Erhitzung an, auf die dazu verwendete Zeit und die erreichte Temperatur.

Zur Mikrosublimation von Alkaloiden im luftverdünnten Raum und gleichzeitiger Messung der Sublimationstemperatur hat *Eder*[3]) einen Apparat konstruiert. (Fig. 13.) Derselbe besteht aus zwei Teilen, die aus Jenaer Glas von 25 *mm* Weite hergestellt sind. Der kürzere untere Teil von 45 *mm* Länge verengt sich nach unten zu einem Näpfchen, in das die zu sublimierende Substanz gelangt; das Näpfchen hat 10 *mm* Tiefe und 5 *mm* Weite und kann, über der Substanz, mit einem Deckgläschen bedeckt werden, welches das Sublimat aufzunehmen bestimmt ist und vom Grunde des Näpfchens 13 *mm* entfernt steht. Am oberen Ende ist das untere Apparatstück mit einem flachen, verdickten Rande

[1]) *H. Molisch*, Mikrochemie der Pflanze. Jena 1913, S. 26.

[2]) *O. Tunmann*, Pflanzenmikrochemie, 1913, S. 24.

[3]) *R. Eder*, Über die Mikrosublimation von Alkaloiden in luftverdünntem Raume. Diss. 1912. Zürich.

versehen und abgeschliffen, welcher Schliff exakt an das obere Apparatstück von 120 *mm* Länge angepaßt ist, das oben einen Tubus mit Kautschukstopfen und Thermometer, seitlich einen Glasansatz zur Verbindung mit der Vakuumpumpe trägt. Die Thermometerkugel ruht unmittelbar über dem Deckgläschen. Natürlich ist der absolute Schluß des Schliffes durch Vaselin befördert und eine Druckflasche zwischen Apparat und Pumpe geschaltet. Der Apparat kann noch wesentlich vereinfacht werden, wenn man den oberen Teil des Apparates ganz fortläßt, den unteren mit dem Stopfen schließt, in den nun ein recht-

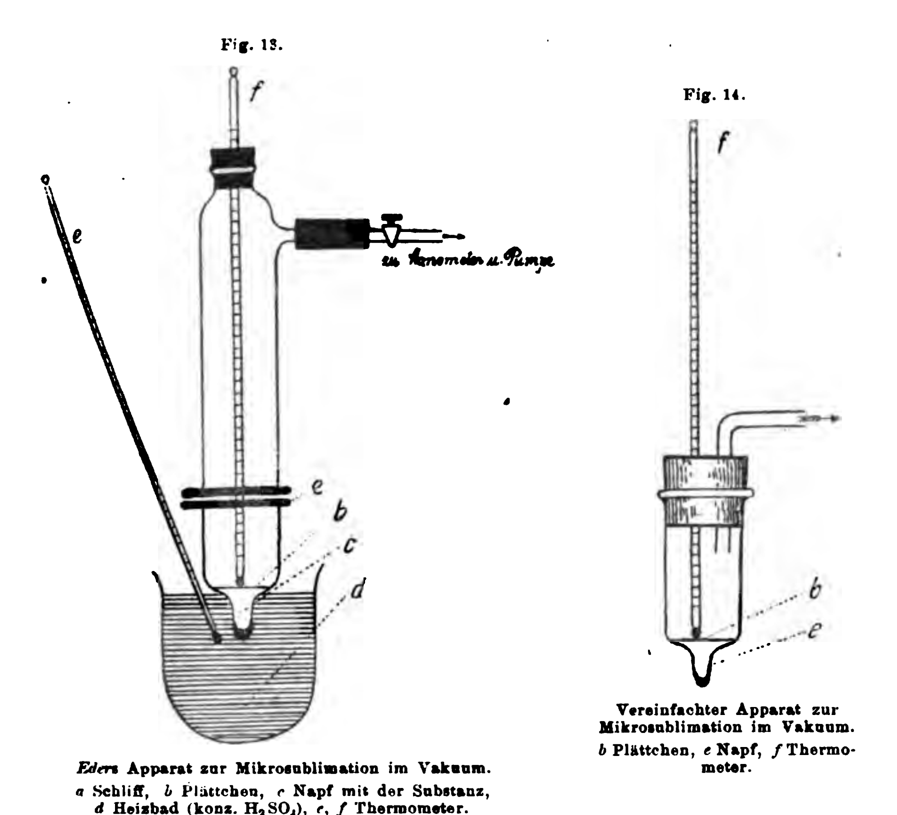


Fig. 13.

Eders Apparat zur Mikrosublimation im Vakuum. *a* Schliff, *b* Plättchen, *c* Napf mit der Substanz, *d* Heizbad (konz. H_2SO_4), *e*, *f* Thermometer.

Fig. 14.

Vereinfachter Apparat zur Mikrosublimation im Vakuum. *b* Plättchen, *e* Napf, *f* Thermometer.

winkeliges Glasrohr zur Verbindung mit der Pumpe und eventuell durch eine zweite Bohrung ein Thermometer eingepaßt ist. Der untere Teil des Apparates mit dem Näpfchen wird in einen Becher mit konz. H_2SO_4 eingesenkt, die ihrerseits mit einem kleinen Bunsenbrenner erhitzt wird, während ein eingesenktes Thermometer, das mit seiner Kugel unmittelbar neben dem Näpfchen steht, die Temperaturzunahme zu messen gestattet. (Fig. 14.)

Von allgemeinen Alkaloidreagenzien sind die besten Jodjodkalium in der oben bezeichneten Konzentration, ferner Brombrom-

kalium mit 20% BrK und Br im Überschuß, das nur die Stärke braun färbt, ferner Kaliumwismutjodid in der Modifikation von *Tresh* (1,8 *g* KI, 45 *cm*³ HCl und 30 *cm*³ Wismutflüssigkeit, hergestellt aus 2,5 *g* Bi in 70 *g* HNO_3 gelöst, mit 60 *g* Zitronensäure versetzt, durch Ammoniak schwach alkalisch gemacht und mit Wasser auf 600 *cm*³ aufgefüllt) und schließlich Platin- und Goldchlorid 1 : 20, die kristallinische, schwer lösliche Niederschläge geben, deren Kristallisation nach *Tunmann* durch Spuren Salzsäure befördert wird.

Akonitin bildet farblose, rhombische Täfelchen und Prismen, fast unlöslich in Wasser, leicht löslich in verdünnten Säuren, schwer löslich in Alkohol und Benzol, leichter in Äther. Aus saurer Lösung mit Alkalien niedergeschlagen, neigt es nur wenig zur Kristallisation, ebenso aus Alkohol oder Petroläther. $AgNO_3$ liefert mit Akonitin in salpetersaurer Lösung ein gut kristallisierendes, schwer lösliches, in Stäbchen erscheinendes Doppelsalz, das dem analogen Delphininsalz völlig gleicht. Schwefelsäure, die mit $^1/_2$—$^1/_3$ ihres Volumens mit Wasser verdünnt worden war, liefert in Gewebeschnitten rotviolette Färbungen, besonders wenn die Schnitte vorher mit Rohrzuckerlösung befeuchtet worden waren. Legt man die Präparate in festes Phosphorsäureanhydrid ein und erwärmt, so tritt Violettfärbung ein.

Atropin: Dünne, farblose Prismen oder Nadeln, bzw. Stäbchen, die zu Sternen vereinigt sind, in heißem Wasser löslich. Die Ausscheidung durch Verdampfen des Lösungsmittels oder durch Zusatz von Lauge erfolgt zunächst in Form öliger Tropfen, die erst durch Reiben mit dem Platindraht oder durch Impfen kristallisieren. Der Nachweis erfolgt durch Bildung des jodwasserstoffsauren Tropins, das durch Erhitzen mit wenig NaOH entsteht, wobei die Dämpfe auf einem Objektträger kondensiert werden, worauf Salzsäure und nach dem Eintrocknen etwas Wasser und Jodkali zugefügt werden. Vanadinschwefelsäure (0,1 *g* Ammoniumvadanat, 20 *g* reine konz. H_2SO_4) färbt gelbrot. Mit Chlorzinkjod entstehen sofort schwarzrote bis bräunliche Kristalle, die oft zu Kristallkreuzen von je vier Rauten vereinigt sind. Brombromkali liefert ein labiles Bromadditionsprodukt in Form feiner blaßgelber Nadeln, die sich in dem Maß entfärben, als Brom verdunstet und schließlich völlig verschwinden; durch neuerlichen Zusatz von Reagens tritt die Reaktion wieder auf; die Kristalle sind von den analogen des Hyoscyamins durch die Form zu unterscheiden.

Berberin: Glänzende, goldgelbe Prismen, leicht löslich in verdünnter Schwefelsäure und Essigsäure, durch Alkalien als gelbes Pulver fällbar, das im Überschuß des Fällungsmittels weißlich wird. Kaliumnitrat oder Salpetersäure geben charakteristische Fächer oder Wedel aus sehr dünnen, gefiederten Nadeln von Berberinnitrat, die stark dichroitisch sind, fast undurchsichtig, im auffallenden Licht gelbschillernd. Ganz ähnlich wirkt verdünnte Schwefelsäure und Salzsäure (1—2%ig). Jodtinktur liefert sofort braune bis schwarzbraune Kri-

stallnadeln, Klümpchen, Warzen; alkoholische Lösungen des Alkaloids liefern auf Zusatz von Jodkali in geringer Menge grüne, haarförmige Kristalle, die im Überschuß gelbbraun werden und sich in $Na_2S_2O_3$-lösung auflösen.

B r u c i n: Nadeln, in Wasser und Alkohol viel leichter löslich als Strychnin; Alkalien, besonders Ammoniak, rufen eine bräunlich durchscheinende Trübung hervor, in der die dünnen Nadeln entstehen können, die große Neigung zeigen, sich zu Fächern oder Pinseln zu verzweigen; ihre Bildung beginnt am Rande des Probetropfens, am leichtesten, wenn man die Lösungen, die etwas freie Säure enthalten, mit Soda abstumpft. Sind Mischungen von Brucin und Strychnin vorhanden, so versagen die Fällungsreaktionen, man ist genötigt, beide zu trennen, was auf Grund der leichteren Löslichkeit des Brucins in Alkohol geschehen kann. Konzentrierte Schwefelsäure, die etwas Salpetersäure enthält, bewirkt vorübergehende Rotfärbung; die Säure kann vorteilhaft durch hochprozentige, wässerige Chloralhydratlösung ersetzt werden. Vanadinschwefelsäure färbt blutrot. Mit Chlorzinkjod liefert es keine kristallisierten Produkte, wohl aber ausgezeichnet Strychnin, sodaß hier ebenfalls eine Unterscheidungsmöglichkeit vorliegt.

C h i n i n: Leicht in Alkohol, schwer in Wasser lösliche Nadeln, die sich in verdünnter Schwefelsäure zu blaufluoreszierenden Lösungen auflösen. Chlorwasser und Ammoniak färbt grün (Thalleiochininreaktion). Eine Lösung von Chininsulfat in verdünnter Schwefelsäure gibt nach Zusatz einer mit Schwefelsäure angesäuerten, gesättigten, alkoholischen Jodlösung nach einigem Stehen unter der Glasglocke grünlich, metallisch glänzende Rauten von starkem, zwischen farblos und braunviolett bzw. schwarz wechselnden Dichroismus (Herapathit). Vanadinschwefelsäure färbt blaugrün, Perhydrolschwefelsäure zitronengelb, Dimethylaminobenzaldehyd bei stärkerem Erhitzen bräunlichrot. Vor dem Chinin zeichnet sich das Cinchonin durch große Kristallisationsfähigkeit aus, wenn Natriumbikarbonat als Fällungsmittel angewendet wird; oft wird Chinin und Chinidin von den Nadeln des Cinchonins bedeckt, da sie vor ihm gefällt werden; dagegen wird das Cinchonidin zuerst abgeschieden, kann also das Chinin nicht bedecken.

K o k a i n: Körnchen, leicht löslich in verdünnten Säuren, durch Natronlauge abscheidbar, mit der Zeit in prismatische Kristalle übergehend. Goldchlorid bildet gelbe, gestrickte Dendriten; durch Zufügen von Natriumbromid gehen sie in Bromaurat über, das bei gelindem Erwärmen schöne dunkelgelbe Kristalle bildet. Dimethylaminobenzaldehyd reagiert nicht.

C o n i i n: Farblose, betäubend riechende Flüssigkeit; mit Platinlösungen entstehen Tröpfchen, aus denen sich Kristalle des Platinsalzes abscheiden, die aus heißem Alkohol umkristallisiert, tiefrote Säulen bilden. Bringt man ein Tröpfchen Coniinlösung in Wassertropfen, die

einen Überschuß Kaliumwismutjodid enthalten, so bildet sich ein dichter, flockiger Niederschlag, der nach dem Erwärmen zu orange- bis mennigroten Täfelchen wird. Tetrachlorchinon, in Benzol gelöst, liefert grüne Färbung und alsbald grüne, spitze Rauten mit starkem Dichroismus. Vanadinschwefelsäure und Osmiumsäure liefern Blaufärbung.

Cytisin: Das Sublimat bildet dünne Blättchen und Nadeln, leicht löslich in Wasser und Alkohol, fast unlöslich in Äther, Chloroform. Goldchlorid bildet einen gelben, pulverigen Niederschlag, der sich im Überschuß des Reagens in Büschel feiner Nadeln verwandelt. Kaliumwismutjodid liefert zinnoberrote Fällung.

Das Digitoxin gibt mit Chromsäure und Molybdänsäure charakteristische Reaktionen. Man bringt an die Enden eines Objektträgers etwas Digitoxin und verreibt es mit Ammonmolybdat resp. Kalibichromat und Wasser. Der Verdunstungsrückstand wird mit Eisessig aufgenommen, eingedunstet und etwas konz. H_2SO_4 aufgebracht. Nach einigem Stehen ist die Lösung farblos und wird bei schwachem Erwärmen prächtig gefärbt: Die Molybdänhaltige färbt sich schön himmelblau, die Chrommischung wird mittelgrün; die Färbung, die beim Abkühlen verschwindet, kehrt beim Erwärmen wieder. Gelbes und rotes Blutlaugensalz geben zusammen mit Eisessig und Schwefelsäure, ersteres eine tiefblaue bis schwarzblaue, letzteres vom Rand fortschreitend himmelblaue Färbung. Konzentrierte Kobaltnitratlösung, auf dem Objektträger zur Trockene verdampft, gibt, mit Digitoxin und Eisessig verrieben, bei gelindem Erwärmen eine sehr haltbare, intensiv gelbgrüne Färbung. (*C. Reichard*, Pharm. Zentralhalle, 54, 687 [1913].)

Hydrastin: Bildet farblose Prismen, schwer in Wasser, leicht in Benzol und heißem Alkohol löslich. Der Chloroformextrakt liefert nach Verdunsten des Lösungsmittels mit Ammonmolybdatschwefelsäure schmutziggrüne, dann intensiv blaue Färbung. Schnitte mit Chromatschwefelsäure behandelt, lassen rote Streifen abfließen. Der Chloroformrückstand, mit Wasser aufgenommen und mit Alkali versetzt, läßt das Sublimat nach *Grutterinck* heraussublimieren und im Sublimat mit p-Nitrophenylpropiolsäure das Hydrastin in feinen Kristallnadeln nachweisen. Fügt man zum Rückstand etwas verdünnte Salzsäure, bringt zur Trockene, nimmt mit wenig Ammoniak auf, dampft ab, nimmt mit Wasser auf und fügt Kaliumpermanganat hinzu, so bilden sich violette Kristalle der Permanganatverbindung des Hydrastinins. Man kann auch nach *Tunmann* das Hydrastin direkt aus dem angefeuchteten Pulver heraussublimieren, wobei die Stäbchen und Körnchen sich zu zierlichen Sonnen zusammenlagern. Befeuchtet man Pulver oder Schnitte mit einer Spur verdünnter Salzsäure 1 : 10, fügt Chloroform hinzu und legt das Deckglas auf, so scheidet sich das Hydrastin während der Ver-

dunstung des Chloroforms innerhalb weniger Minuten in reinweißen Prismen aus.

M o r p h i n: Bildet rhombische Kristalle, schwer in Wasser und Äther löslich, leicht in Lauge. Aus alkalischen, mit Ammonkarbonat versetzten Tafeln entstehen nach dem Erwärmen rechteckige Täfelchen und Aggregate derselben. Lösungen von Morphinazetat mit einem Überschuß von Jodjodkalium versetzt, liefern feine Tröpfchen von Morphintetrajodid, die sich bald in verästelte Nadeln verwandeln. Mit Chlorzinkjod liefert es selbst aus sehr unreinen Präparaten sofort hellbraune, feine Nadeln, die zu Büscheln auswachsen und in prismatische Kristalle übergehen. Mit Titansäure bei Gegenwart konzentrierter Schwefelsäure liefert es blutrote Färbungen, mit Dimethylaminobenzaldehyd und konzentrierter Schwefelsäure Hellrotfärbung.

N a r k o t i n: In Benzol löslich. Die Abscheidung aus den Lösungen seiner Salze erfolgt durch Alkalien und auch durch Natriumazetat. Nadelbüschel oder Täfelchen. Konzentrierte Schwefelsäure färbt grüngelb und alsbald reingelb, beim Erwärmen bilden sich vom Rande aus blauviolette bis dunkelblaue Streifen. $KI + H_2O_2$ färbt gelb, ohne daß Dichroismus auftritt. Die Kristalle von Narceïn nehmen unter denselben Verhältnissen lebhaft blaue Färbung an, besonders beim Erwärmen, die Rosetten zeigen auffallenden Dichroismus nach blau bis gelbbraun, Übermaß von Jod färbt braun, Dimethylaminobenzaldehyd und Schwefelsäure färben bei schwächerem Erwärmen orangegelb.

N i k o t i n: Farblose Flüssigkeit. Goldchlorid fällt das Chloraurat in fächerförmigen und besenähnlichen Aggregaten dünner, gelber Stäbchen, welche durch Erwärmen leicht in Lösung gebracht werden können. Verdünnt man die Lösung so weit, daß beim Erkalten nur einzelne Kristalle des Chloraurates erscheinen und setzt man der heißen Probe NaBr zu, so erfolgt Trübung und schnelle Entstehung rotbrauner und orangeroter Rauten und Quadrate mit nur schwachem Dichroismus.

P a p a v e r i n: Linsenförmige, sechsseitige Täfelchen. Merkurichlorid fällt einen pulverigen, durch Erwärmen löslichen Niederschlag, der sich schnell in Täfelchen umwandelt, die häufig wie die Blätter eines halbgeöffneten Buches zu Aggregaten zusammengefügt sein können; Zusatz von KBr steigert die Empfindlichkeit. Mit Chlorzinkjod liefert es lang ausgezogene, wetzsteinförmige, fahlgelbe Kristalle und dunkelrote Tropfen, die allmählich in Drusen übergehen.

P i p e r i n: Winzige, kurze Kristallnädelchen, in konzentrierter Schwefelsäure mit rubinroter bis tiefblutroter Farbe löslich, bald in grünlichgelb und braun übergehend; auf Zusatz von Wasser verschwindet die Farbe sofort.

S o l a n i n: Weiße, glänzende Nadeln. Mit Selenschwefelsäure (0,3 *g* selensaures Natron oder Tellursäure, 8 cm^3 Wasser, 6 cm^3 konz. H_2SO_4) schwach erwärmt, entsteht himbeerrote, dann gelbliche Farbe, schließlich tritt Farblosigkeit ein. Vanadinsaures Ammon in $^1/_{10}$ Lö-

sung eines Gemisches von 98 Teilen konz. H_2SO_4 und 36 Wasser, frisch bereitet färbt gelb, orange, purpurrot, bräunlich, karmin- bis himbeerrot, violett, blauviolett, blaßgrau und schließlich tritt Farblosigkeit ein; der Farbenwechsel dauert mehrere Stunden.

Strychnin: Vierseitige, in Wasser und Alkohol schwer lösliche Prismen. Um Kristalle zu erhalten, dürfen die Lösungen nicht zu konzentriert sein und keine freien Säuren enthalten. Verdünnte Schwefelsäure fällt schöne Sterne und Nadeln. $K_2Cr_2O_7 + H_2SO_4$ liefert schön violette Färbungen. Natriumkarbonat fällt das Strychnin schnell und vollständig aus Lösungen in Form von Täfelchen. $K_4Fe(CN)_6$ liefert kleine, blaßgelbe Prismen, mit HCl entsteht ein starker, kristallinischer Niederschlag von flügelähnlich verwachsenen Gebilden, Überschuß des Fällungsmittels liefert kleine, blaßblaue Prismen und Sternchen. Vanadinschwefelsäure färbt blauviolett.

Veratrin: Weißes Pulver, in Wasser fast unlöslich, in Säuren leicht löslich, daraus durch Alkalien fällbar. $K_2Cr_2O_7$ fällt, besonders bei Gegenwart von $KI + H_2O_2$ einen braunen, feinkristallinischen. nicht schmelzenden Niederschlag. Mit konz. HCl befeuchtet und schwach erwärmt, färbt sich das Präparat lebhaft rot.

Alkaloide.

Von Prof. Dr. **Julius Schmidt,** Stuttgart.

Allgemeines. Die meisten Pflanzenalkaloide sind am Anfange des 19. Jahrhunderts isoliert worden; die giftigen und therapeutisch wertvollen Eigenschaften, welche gewisse Pflanzen infolges des Gehaltes an Alkaloiden zeigen, waren freilich schon von alters her bekannt und benutzt. Verhältnismäßig lange haben die Alkaloide allen Versuchen zur Aufklärung ihrer Konstitution und zur synthetischen Darstellung Widerstand geleistet. Die Entdeckung des Pyridins (1846) und des Chinolins brachte dann auf dem Gebiete der Alkaloidforschung so wichtige Fortschritte, daß allmählich die Überzeugung reifte, die Alkaloide würden sich vom Pyridin und Chinolin in ähnlicher Weise ableiten wie die aromatischen Verbindungen vom Benzol. *Königs* gab (1880) folgende Definition: „Unter Alkaloiden versteht man diejenigen in den Pflanzen vorkommenden organischen Basen, welche Pyridinderivate sind."[1]) Diese Definition ist aber zu eng gefaßt. Sie schließt Verbindungen wie Caffein und Theobromin von den Alkaloiden aus, welche nach allen ihren Eigenschaften zu denselben gehören. Besser ist es, wenn man als Alkaloide alle stickstoffhaltigen Pflanzenprodukte bezeichnet, welche den Stickstoff in ringförmiger Atomverkettung tragen. Doch haftet auch dieser Definition eine gewisse Willkür an und sie ist nicht erschöpfend.

Die Alkaloide sind im Pflanzenreiche zwar sehr verbreitet, jedoch auf die verschiedenen Pflanzenklassen und Familien sehr ungleichmäßig verteilt. Die meisten alkaloidführenden Pflanzen gehören den Dikotyledonen an. Unter den Monokotyledonen sind es eigentlich nur die Colchicaceen, welche Alkaloide produzieren, während bei den Kryptogamen diese Pflanzenbasen ganz fehlen. Besonders reich an Alkaloiden sind die Papaveraceen, Solanaceen und Ranunculaceen sowie die den Rubiaceen angehörenden Cinchonaarten. Pflanzen, welche derselben Familie angehören, enthalten meistens dieselben oder einander chemisch und in bezug auf physiologische Wirkung nahestehende Alkaloide,

---

[1]) *Königs*, Habilitationsschrift. S. 31. München 1880.

während dieselbe Base nur selten in mehreren Pflanzenfamilien auftritt. Weiter ist zu bemerken, daß dieselbe Pflanze gleichzeitig mehrere Alkaloide enthalten kann. Solche vergesellschaftet auftretende Basen sind z. B. die Opiumalkaloide (Papaver somniferum) und die zahlreichen Basen der Chinarinde (Cinchona).

Über Enstehung der Alkaloide in den Pflanzen. Nach einer von *Pictet*[1]) aufgestellten Hypothese wäre die Bildung der Alkaloide in den Pflanzen auf zwei einander folgende Phänomene zurückzuführen: 1. den Zerfall der komplexen stickstoffhaltigen Gewebebestandteile, wie Eiweiß, Nukleine, Chlorophyll usw., wobei relativ einfach konstituierte basische Produkte entstehen würden; 2. die nachträgliche Komplikation der Moleküle dieser Produkte durch Kondensation mit anderen Verbindungen, die sich neben ihnen in der Pflanze vorfinden. So würde sich eine Analogie zeigen zwischen den Desassimilationsvorgängen in den Pflanzen und denjenigen, die sich innerhalb des tierischen Organismus abspielen. Im letzteren sehen wir nämlich gewisse Abfallstoffe (Phenole, Skatol, Glykokoll, Cholalsäure) mit anderen Körpern, wie Schwefel-, Benzoe- oder Glukuronsäure, in Reaktion treten und erst dann durch die Nieren oder die Leber in Gestalt komplizierter, aber offenbar wenig giftiger oder leichter diffusionsfähiger Kondensationsprodukte eliminiert werden. Nach der Ansicht von *Pictet* dürfen die Alkaloide mit hohem Molekulargewicht und von bisweilen äußerst verwickelter Struktur, die man bisher aus einer großen Anzahl Pflanzen isoliert hat, ebensowenig wie das Harnindikan, die Hippursäure oder die Gallensäure als primäre Desassimilationsprodukte angesehen werden. Sie stellen vielmehr die Ergebnisse der sekundären. mannigfaltigsten Umformungen und Umwandlungen dar, welchen die ursprünglichen Zerfallstoffe nach ihrer Entstehung in den vegetabilischen Geweben unterliegen.

Der Aufspeicherung der Alkaloide in speziellen Geweben gehen also in vielen Fällen chemische Umwandlungen voraus. Hierher gehört z. B. ihre Fähigkeit, sich mit anderen in der Pflanze vorkommenden Verbindungen zu kondensieren. In einigen Fällen erfolgt Kondensation mit Glukose, es tritt der ***Glukoserest*** in das Molekül ein, so daß Alkaloide, wie Solanin, Achillein, Sinalbin etc., entstehen, die gleichzeitig Glukoside sind. Häufiger treten ***Säureradikale*** in das Molekül ein, es erfolgt Kondensation mit Säuren, wie Benzoesäure (Kokain, Akonitin), Tropasäure (Atropin), Sinapinsäure (Sinapin), Essigsäure (Colchicin) etc. Am allerhäufigsten aber ist es ein ***Alkoholradikal***, das die Gruppen OH und NH sättigt, und zwar der ***Methylrest*** (CH_3), der bisweilen durch das Methylenradikal ersetzt wird. Äthyl und höhere Alkylgruppen sind bisher in keinem Alkaloid aufgefunden worden.

[1]) *A. Pictet*, Pharm. Ztg. **1905**, Nr. 85 u. 86. Archiv d. Pharm. Bd. **244**. S. 389 (1906). Ber. d. Deutsch. chem. Ges. Bd. **40**. S. 3771 (1907).

Was die Bildung der Methyl- und Methylenderivate anbetrifft, so hält *Pictet* den Formaldehyd, der in den grünen Teilen der Pflanzen gebildet wird, für das methylierende Agens und veranschaulicht das durch die Formeln:

$$R-OH + CH_2O = R-OCH_3 + O$$
$$R=NH + CH_2O = R-NCH_3 + O$$
$$R\langle{}^{OH}_{OH} + CH_2O = R\langle{}^{O}_{O}\rangle CH_2 + H_2O$$

Es würde also nach dieser Hypothese der in den Blättern als erstes Assimilationsprodukt entstehende Formaldehyd methylierend auf die in den Geweben durch Zerfall der Proteinstoffe primär auftretenden Phenole und sekundären Basen wirken. So würden die so häufig in den Pflanzen vorkommenden Methoxy-, Methylendioxy- und N-Methylverbindungen entstehen. Man muß zugestehen, daß die Möglichkeit einer solchen Methylierung durch Formaldehyd nach den Arbeiten von *Tollens* [1], *Prud'homme* [2]) und *Eschweiler* [3]) gegeben ist.

Alkaloide, die den Pyrrolkern enthalten, bilden sich bei dem Zerfall von Proteinstoffen. Bekanntlich hat ja *E. Fischer* die Pyrrolidin-2-karbonsäure (Prolin) als Spaltungsprodukt verschiedener Eiweißkörper bei der Hydrolyse durch Salzsäure gefunden, so daß sie als ein wichtiger Baustein des Eiweißmoleküls betrachtet werden darf. Von *Nencki*, *Zaleski*, *Marchlewski* und *W. Küster* wurde der Zusammenhang des Blutfarbstoffes Hämoglobin und auch des Blattfarbstoffes Chlorophyll mit Pyrrolabkömmlingen dargetan und man kann demnach wohl annehmen, daß Pyrrolderivate in den Pflanzen weit verbreitet sind.

Die zahlreichen, den Pyridinkern enthaltenden Alkaloide dürften nach *Pictet* nicht wie die Alkaloide der Pyrrolgruppe die direkten Überbleibsel des Zerfalles komplizierterer Substanzen repräsentieren, sondern erst aus diesen Überbleibseln durch sekundäre Phänomene entstehen, die den ursprünglichen Kern verändern. Auch bei diesen Veränderungen soll der Formaldehyd eine große Rolle spielen. Er soll auf die Pyrrolkörper zunächst methylierend einwirken und die so entstehenden Methylpyrrole sollen dann durch Umlagerung den Pyridinkern liefern. Oder einfacher — es könnte das Kohlenstoffatom des Formaldehyds direkt in den Pyrrolkern eintreten, wie dasjenige des Chloroforms oder des Methylenjodids bei den bekannten Synthesen von *Ciamician* und seinen Schülern es auch tut und diesen Pyrrolkern zu einem Pyridinkern erweitern.

Wenn vorstehende Interpretation tatsächlich der Wahrheit entspricht, so sollte es möglich sein, in gewissen Fällen die vorübergehende Existenz der primären, einfachen Zerfallsprodukte, sozusagen der

---

[1]) *Tollens*, Ber. d. Deutsch. chem. Ges. Bd. **16**. S. 919 (1883).
[2]) *Prud'homme*, Bull. Soc. Chim. [3.] T. **23**. p. 69 (1900).
[3]) *Eschweiler*, Ber. d. Deutsch. chem. Ges. Bd. **38**. S. 880 (1905).

Protoalkaloide, in den Pflanzen zu konstatieren und dieselben, wenigstens in kleinen Mengen, vor ihrer nachträglichen Komplikation zu isolieren. Von diesem Gesichtspunkte aus haben *Pictet* und *Court* einige Pflanzen auf ihren möglichen Gehalt an leicht flüchtigen, einfach konstituierten organischen Basen untersucht. Als Versuchsmaterial wählten sie dazu sowohl Pflanzen, die bereits als alkaloidbildende bekannt sind, als solche, in denen noch keine Alkaloide aufgefunden worden sind. Es wurden der Reihe nach studiert: Der Tabak (Blätter), der schwarze Pfeffer (Früchte), die kultivierte Mohrrübe (Blätter und Samen), die Petersilie, die Cocablätter. Die Versuche sind durchwegs positiv gewesen, in dem Sinne, daß alle untersuchten Pflanzen leicht flüchtige und einfach zusammengesetzte Basen geliefert haben.

Bei der Extraktion der flüchtigen Basen wurde in folgender, sehr einfacher Weise verfahren: die zuvor getrockneten und zerkleinerten Pflanzenteile wurden kurze Zeit in der Kälte mit einer verdünnten Natriumkarbonatlösung digeriert. Dann wurden aus dem Gemisch alle flüchtigen Substanzen durch einen kräftigen Wasserdampfstrom abgeblasen. So gewannen die Autoren in jedem Falle alkalisch reagierende Destillate, die neben Ammoniak geringere Quantitäten organischer Basen enthielten. Diese Destillate wurden mit Salzsäure neutralisiert, zur Trockne eingedampft und im Rückstande die organischen Chlorhydrate vom Chlorammonium mittels absoluten Alkohols getrennt. Alle fünf vorstehend genannten Pflanzen enthalten in ihren Blättern und Früchten kleine Mengen mit Wasserdämpfen flüchtiger Basen in Gestalt durch Natriumkarbonat zerlegbarer Salze. Alle diese Basen scheinen der Pyrrolreihe anzugehören, aus den untersuchten Tabakslaugen wurden z. B. neben Nikotin und anderen Alkaloiden das Pyrrolidin und N-Methylpyrrolidin

$$\begin{array}{ccc} H_2C \text{---} CH_2 & & H_2C \text{---} CH_2 \\ H_2C \quad\; CH_2 & \text{und} & H_2C \quad\; CH_2 \\ \diagdown\;\diagup & & \diagdown\;\diagup \\ NH & & N.CH_3 \end{array}$$

aufgefunden.

Pictet und *Court* schließen auf einen gemeinsamen Ursprung dieser Basen und fassen sie als Spaltungsprodukte einer und derselben Muttersubstanz, in welcher der Pyrrolkern vorgebildet ist, auf. Da dieser Kern im Molekül zweier im Pflanzenreich allgemein verbreiteter Substanzen enthalten ist, nämlich im Eiweiß und im Chlorophyll, glauben sie, daß man in dem einen oder dem anderen dieser Stoffe die Ursprungsquelle der in Frage stehenden einfachen Basen erblicken dürfte. Es könnten wohl die vegetabilischen Eiweißstoffe sein, auf deren Kosten die Bildung der von *Pictet* und *Court* isolierten Pyrrolbasen in der Pflanze erfolgt. Die genannten Forcher sind weiter der Meinung, daß diese einfachen Basen als die Protoalkaloide aufgefaßt werden

müssen, deren nachträgliche mannigfache Umformungen (durch Methylierung, Kondensation, Kernerweiterung usw.) die Bildung der komplizierteren Alkaloide (Nikotin, Eserin, Cocain usw.), denen man neben ihnen in der Pflanze begegnet, zur Folge haben.

Nach Ansicht von *J. Gadamer* [1]) ist die *Pictet*sche Theorie nicht zu verallgemeinern. Das Studium aller Alkaloide einer Pflanzenfamilie, die sehr zahlreiche Alkaloide enthält, wird voraussichtlich zu gewissen Muttersubstanzen führen, wie von *F. Faltis* [2]) eine solche für die wichtigen Opiumalkaloide bereits aufgestellt ist. Die Bausteine der Alkaloide werden aber auf diese Weise nicht gefunden werden können. Es wird notwendig sein, mehr als bisher auch den stickstofffreien Verbindungen im pflanzlichen Organismus seine Aufmerksamkeit zuzuwenden. Es dürfte mehr als Zufall sein, daß sich rein theoretisch aus Leucin bzw. dem daraus entstehenden Isoamylamin durch Kondensation mit Mekonsäure (Opium), Chelidonsäure (Chelidonium majus), Fumarsäure (Fumariaceae) und Apfelsäure Ringsysteme aufbauen lassen, die Isochinolinderivate wären und Hydroxylgruppen auch an den Stellen trugen, welche auch an den Papaveraceenalkaloiden mit diesen Gruppen besetzt sind.

Die *Verteilung der Alkaloide im Pflanzenkörper* ist eine sehr ungleichmäßige. Am häufigsten sind sie in den Früchten und Samen, bei Baumpflanzen auch in der Rinde angehäuft. Aus Untersuchungen neueren Datums scheint hervorzugehen, daß sich die Alkaloide besonders reichlich in den in kräftiger Entwicklung begriffenen Geweben und im Inneren der Zellen befinden, im Zellsaft gelöst. Sie sind als Überbleibsel bei der Tätigkeit des Protoplasmas anzusehen. Einmal gebildet, werden sie nicht von der Pflanze wieder assimiliert und sind somit, wie die Terpene usw., pflanzliche Sekretionsstoffe.

Die Alkaloide finden sich selten im freien Zustande in der Pflanze vor, sondern meistens als Salze in Verbindung mit solchen Säuren, die man gewöhnlich im Pflanzenreich antrifft, wie die Äpfelsäure, Zitronensäure, Oxalsäure, Bernsteinsäure, Gerbsäure etc. Einige Alkaloide sind allerdings auch an spezielle Säuren gebunden, wie die Chinaalkaloide an die Chinasäure, die Opiumalkaloide an die Mekonsäure, das Aconitin an die Aconitsäure etc.

Bei der *Darstellung der Alkaloide aus den betreffenden Pflanzen* bzw. Pflanzenteilen müssen diese natürlichen Salze zuerst zersetzt werden. Sind die Basen flüchtig — wie Nikotin, Coniin und Spartein —, so wird das feingepulverte oder zerquetschte Material mit Kali- oder Natronlauge im Dampfstrom destilliert. Das mit Schwefelsäure oder Oxalsäure neutralisierte Destillat wird eingedunstet und mit Ätheralkohol extrahiert, wobei das Alkaloidsalz aufgenommen wird. Dieses

[1]) *J. Gadamer*, Chem.-Ztg. Bd. 35. 183 (1911).
[2]) Pharm. Post. Jahrg. 1906.

wird dann wieder mit Alkali zersetzt und die freie Base im Wasserstoffstrome destilliert. Zur Gewinnung der nicht flüchtigen Alkaloide wird das mazerierte Pflanzenmaterial meistens mit durch Schwefelsäure oder Salzsäure angesäuertem Wasser extrahiert. Die organisch sauren Salze werden hierbei zersetzt und die Basen gehen als Sulfate bzw. Hydrochloride in Lösung. Aus der eingeengten Lösung können die in Wasser unlöslichen Alkaloide durch Ammoniak, Alkalien, Kalk, Baryt oder Magnesia gefällt werden.

Die zur Extraktion der Alkaloide in üblicher Weise benutzten Mineralsäuren bedingen besonders bei stärkerer Konzentration eine Veränderung der Pflanzenbasen; dies kann man vermeiden, wenn man organische Säuren, Essigsäure, Zitronensäure, Oxalsäure, Weinsäure, β-Naphthalinsulfosäure nach der folgenden Anweisung verwendet[1]): Man behandelt 50 *g* Pflanzenpulver mit 200 cm^3 heißer $2^1/_2$%iger Essigsäure, filtriert heiß, läßt erkalten, entfernt Fett- und Harzsubstanzen zuerst durch Abgießen, dann durch Ausziehen der Lösung mit Äther oder Petroläther, engt ein, fällt mit Soda, Magnesiumcarbonat, Ammoniak oder Natronlauge; den erhaltenen Niederschlag löst man in Äther, Chloroform, Alkohol, Methylalkohol oder Benzin und verdampft das Lösungsmittel. Die isolierten Alkaloide werden in üblicher Weise quantitativ bestimmt.

Um die leichter löslichen Basen aus wässerigen oder angesäuerten Lösungen auszufällen, kommen unter anderem Kaliummerkurijodid[2]), Tannin und Phosphormolybdänsäure oder Phosphorwolframsäure in Anwendung. Von den letzteren Mitteln, welche von *Sonnenschein*[3]) bzw. *Scheibler* eingeführt wurden, werden sämtliche Alkaloide gefällt. Aus der Tanninverbindung wird das Alkaloid mit Bleioxyd, aus dem durch Zusatz von Phosphormolybdänsäure erhaltenen Niederschlag mit Calciumkarbonat und aus der Merkurijodidverbindung mit Sulfiden oder einer alkalischen Lösung von Zinnoxydul ausgeschieden.[4]) Weil die freien Alkaloide und ihre Salze in Weingeist löslich sind, kann auch die Extraktion mit diesem Lösungsmittel vorgenommen werden. In gewissen Fällen lassen sich auch mit Vorteil Amylalkohol oder Chloroform als Ausziehungsmittel anwenden. Durch Behandlung mit salzsäure- oder schwefelsäurehaltigem Wasser werden dann die Alkaloide der Lösung entzogen.[5]) Für die Isolierung und Reindarstellung der einzelnen Alkaloide — oft eine recht schwierige Sache — ist eine große Anzahl spezieller Methoden ausgebildet worden.

---

[1]) *L. Reutter de Rosemont*, Schweiz. Apoth.-Ztg. Bd. **56**. S. 668 (1918). Z. Bl. **1919**. I. 470.

[2]) *F. Mayer*, Ann. d. Chem. u. Pharm. Bd. **133**. S. 236 (1865).

[3]) *Sonnenschein*, Ann. d. Chem. u. Pharm. Bd. **104**. S. 45 (1857).

[4]) *Guareschi*, Alkaloide. S. 457.

[5]) *v. Uslar* und *Erdmann*, Ann. d. Chem. u. Pharm. Bd. **120**. S. 121 (1861).

Die meisten Alkaloide und namentlich die sauerstoffhaltigen sind feste, nicht destillierbare Körper. Nur einige, Arecolin, Coniin, Nikotin und Spartein, sind flüssig und verflüchtigen sich unzersetzt. Die drei letztgenannten, welche sauerstofffrei sind, besitzen einen ziemlich starken Geruch, während die festen Alkaloide geruchlos sind. Der Mehrzahl nach sind die festen Alkaloide kristallisierbar, einige aber, wie Berberin, Emetin, Curarin, sind nur in amorphem Zustand erhalten worden. Beim Erhitzen über ihren Schmelzpunkt zersetzen sich die meisten dieser Pflanzenbasen. Einige sublimieren jedoch und werden hierbei nicht selten in schönen Kristallen erhalten. In Wasser sind die Alkaloide mit wenigen Ausnahmen unlöslich oder schwer löslich. Das allgemeinste Lösungsmittel für die Verbindungen dieser Körperklasse ist Alkohol. Viele lösen sich auch reichlich in Äther, Amylalkohol, Chloroform und Benzol, welche Solventien zur Trennung verschiedener Alkaloide voneinander benutzt werden können. Bemerkenswert ist, daß der Löslichkeitsgrad bei einem bestimmten Alkaloide wesentlich wechseln kann, je nachdem es in kristallisiertem oder amorphem Zustande sich befindet, eben aus seinen Salzen frei gemacht worden oder nicht mehr frisch ist.

Die meisten Alkaloide sind optisch aktiv, und zwar dreht die Mehrzahl unter ihnen die Ebene des polarisierten Lichtstrahles nach links.

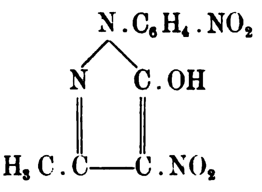
Allgemeines über Nachweis und Bestimmung der Alkaloide. Wie im Vorhergehenden bereits angedeutet, wurden ursprünglich vor allem Phosphorwolframsäure, Phosphormolybdänsäure, Kaliumquecksilberjodid, Kaliumkadmiumjodid, Pikrinsäure, Tannin benützt, um mit Alkaloiden charakteristische Fällungen zu erzielen, die dann deren Erkennung, in manchen Fällen auch deren Bestimmung ermöglichten. In der Neuzeit sind zu diesen älteren Alkaloidreagenzien andere hinzugekommen, die sich häufig zweckmäßiger wie die ersteren erwiesen haben. Wir wollen hier einige Tatsachen von allgemeinerer Bedeutung anführen, während die für Nachweis und Bestimmung der einzelnen Alkaloide erforderlichen Vorschriften in den späteren Kapiteln zu geben sind.

Perchlorate.[1]) Perchlorsäure wurde als besonders brauchbar zur Fällung von Alkaloiden gefunden. Mit ihrer Hilfe kann leicht Strychnin von Brucin, Berberin von Hydrastin usw. getrennt werden. *Gomberg* und *Cone* empfehlen sie als allgemeines Reagens für die Alkaloide. *Hofmann*[2]) gibt an, daß auch er die Perchlorsäure als allgemein anwendbar gefunden hat.

Pikrolonsäure als Fällungsmittel für Alkaloide. Das von *L. Knorr* entdeckte 4-Nitro-1-p-nitrophenyl-3-methylpyrazolon,

[1]) *Gomberg* und *Cone*, Ann. d. Chem. Bd. **376**. S. 194 (1910).

[2]) *K. A. Hofmann* und Mitarbeiter, Ber. d. Deutsch. chem. Ges. Bd. **43**. S. 2624 (1910). *K. A. Hofmann* und *K. Höbold*, Ber. d. Deutsch. chem. Ges. Bd. **44**. S. 1766 (1911).



genannt Pikrolonsäure, liefert schwer lösliche Salze, die in ihrem ganzen Verhalten mit Pikraten große Ähnlichkeit haben. Sie übertreffen meistens die letzteren noch an Schwerlöslichkeit und lassen sich mit Vorteil verwenden zur Isolierung und Charakterisierung von Basen und von verschiedenen Seiten wurde auch die Verwendbarkeit der Pikrolonsäure zum Fällen von Alkaloiden erwiesen.

W. H. Warren und *R. S. Weiß* [1]) teilen mit, daß sie in hervorragendem Maße dazu geeignet sei, weil schön kristallisierende Verbindungen erhalten werden. Die Verwendung als Fällungsmittel geschieht am besten in Gestalt einer gesättigten, alkoholischen Lösung. In manchen Fällen empfiehlt sich ein anderes Lösungsmittel, z. B. Wasser, Äther, Benzol, Chloroform usw., für welche ebenfalls die Lösungsverhältnisse mitgeteilt sind. Aus den Pikronolaten lassen sich sehr leicht die reinen Alkaloide gewinnen, indem man die Niederschläge mit verdünnter Schwefelsäure erwärmt und durch Essigäther die Pikrolonsäure entfernt. *Warren* und *Weiß* beschreiben genauer die Pikrolonate von Coniin, Nikotin, Strychnin, Brucin, Morphin, Kodein, Atropin, Chinin und Hydrastinin. Im Vergleich zur Pikrinsäure erwies sich bei Coniin, Strychnin und Morphin die Fällung durch Pikrolonsäure als schärfer, während für Brucin und Kodein die Pikrinsäure ein schärferes Reagens ist. Bei Nikotin, Chinin, Atropin und Hydrastin ist die Empfindlichkeit für beide Fällungsmittel gleich. *Warren* und *Weiß* empfehlen zwecks Identifizierung eines Alkaloids das Umkristallisieren der aus wässerigen Lösungen erhaltenen Niederschläge aus Alkohol.

Von allen beschriebenen kristallinischen Verbindungen sind schöne Mikrophotogramme veröffentlicht. Mit Kokain, Aconitin und Kaffein wurden keine typischen Niederschläge gewonnen.

Matthes und *Rammstedt* [2]) haben Erfahrungen gesammelt über quantitative Bestimmung von Alkaloiden mittels Pikrolonsäure. Das in üblicher Weise extrahierte Alkaloid wird in Ätherchloroformlösung mit $^1/_{10}$-n-alkoholischer Pikrolonsäurelösung versetzt, das ausgeschiedene Pikronolat nach 24 Stunden auf einem Goochtiegel gesammelt, mit 2 cm^3 einer Alkoholäthermischung (1 + 3) nachgewaschen, $^1/_2$ Stunde bei 110° getrocknet und zur Wägung gebracht. Bei den Strychnospräparaten liefert die Pikrolonatmethode zuverlässigere Resultate als das Verfahren des D. A. B.

---

[1]) *W. H. Warren* und *R. S. Weiß*, Journ. of Biol. Chem. Vol. 3. p. 327 (1907).
[2]) *H. Matthes* und *O. Rammstedt*, Arch. d. Pharm. Bd. **245**. S. 112 (1907).

Die zur Bestimmung des Stypticins, Kodeins und Morphins [1]) in Form von Tabletten, Lösungen und Verreibungen mit Zucker benutzte Methode ist dieselbe wie die vorstehend angegebene, nur daß man die Tabletten oder dgl. in wenig Wasser löst, nach dem Fällen ca. 15 Stunden stehen läßt und das gefällte Salz mit wenig Wasser (anstatt Ätheralkohol) nachwäscht. Ein Vorteil dieser Methode ist es, daß man die Alkaloidsalze direkt in wässerigen Lösungen fällen kann.

Auch andere aromatische Nitroverbindungen, z. B. Trinitrothymol, geben mit Alkaloiden Fällungen, die in manchen Fällen so charakteristisch sind, daß sie zum Nachweis der betreffenden Alkaloide herangezogen werden können.[2])

Eisendoppelsalze der Alkaloide.[3]) Doppelsalze aus salzsauren Alkaloiden und Eisenchlorid erhält man, indem man zu der Lösung des Alkaloids in verdünnter Salzsäure einen Überschuß von 20%iger Eisenchloridlösung gibt und dann so viel rauchende Salzsäure zusetzt, daß eine bleibende Trübung entsteht; nach einigen Stunden erfolgt reichliche Kristallausscheidung, im Überschuß des Fällungsmittels lösen sich die Kristalle wieder. Zum Umkristallisieren löst man die Salze in wenig Wasser und fällt nochmals auf dieselbe Weise; durch Trocknen im Vakuumexsikkator über Kaliumhydroxyd werden sie von Salzsäure befreit. Die Zusammensetzung entspricht bei den einsäurigen Alkaloiden der Formel $A . HCl . FeCl_3$, bei den zweisäurigen der Formel $A . 2HCl . FeCl_3$. Die Salze sind in Wasser und Alkohol sehr leicht löslich; aus der wässerigen Lösung werden sie durch Salzsäure unverändert abgeschieden mit Ausnahme des Strychninsalzes, das durch Wasser zerlegt wird, indem Eisenchlorid in Lösung geht und das schwer lösliche Strychninhydrochlorid zurückbleibt. Die Salze verhalten sich in wässeriger Lösung, als ob die beiden Salze, aus denen sie entstanden sind, sich nebeneinander in Lösung befänden, so daß sich das Chlor durch Silbernitrat quantitativ ausfällen läßt. Sie sind in warmem Wasser viel weniger löslich als in kaltem, so daß häufig schon die Handwärme genügt, um in konzentrierter wässeriger Lösung Trübung und sogar einen Niederschlag hervorzurufen.

Doppelsalze von Antimonpentachlorid mit einigen Alkaloidchlorhydraten.[4]) Zahlreiche Alkaloide geben mit Antimonpentachlorid kristallisierte Doppelsalze, ohne daß Abspaltung von Chlor aus Antimonpentachlorid und Chlorierung der Alkaloide stattfindet. Zur Darstellung der Doppelsalze wird das Alkaloid in Weingeist (von 90 Vol.-%) gelöst und die Lösung mit 40%iger Salzsäure und dann mit einer Lösung von Antimonpentachlorid in 40%iger Salzsäure versetzt.

---

[1]) *H. Matthes* und *O. Rammstedt*, Zeitschr. f. anal. Chemie. Bd. **46**. S. 565 (1907).
[2]) *L. Rosenthaler* und *P. Görner*, Zeitschr. f. anal. Chemie. Bd. **49**. S. 340 (1910).
[3]) *M. Scholtz*, Ber. d. Deutsch. Pharm. Ges. Bd. **18**. S. 44 u. 308 (1908).
[4]) *Th. S. v. Thomsen*, Chem. Zentr.-Bl. Jahrg. **1911**. Bd. I, S. 1515.

Alkaloidderivate des Mercurinitrits, wie z. B. Nikotinmercurinitrit $C_{14}H_{14}N_2,Hg(NO_2)_2$ werden erhalten, indem man die Alkaloide in einem geeigneten organischen Lösungsmittel löst und die Lösung in eine solche von überschüssigem Natriummercurinitrit einträgt.[1])

Bestimmung der Alkaloide mit Kaliumquecksilberjodid.[2]) Vor etwa 20—25 Jahren wurde, besonders in den Vereinigten Staaten von Amerika, der Alkaloidgehalt von Pflanzen und pharmazeutischen Präparaten fast ausschließlich durch Fällung mittels Kaliumquecksilberjodidlösung (bekannt als *Mayer*sches Reagens) ermittelt. Diese Methode ist allmählich fast in Vergessenheit geraten und das Reagens nur noch zum Nachweis und zur Isolierung von Alkaloiden benützt worden. Die für quantitative Zwecke verwendete *Mayer*sche Lösung ist gewöhnlich eine $^1/_{20}$-Normallösung; sie enthält 6,775 *g* Quecksilberchlorid und 25,00 *g* Kaliumjodid auf 1 *l*. Die Bestimmung erfolgt allgemein titrimetrisch, indem die Menge des Alkaloides aus dem verbrauchten Volumen des Reagenses berechnet wird. Die Titration ist beendigt, wenn die filtrierte Flüssigkeit mit einigen Tropfen des Reagens keinen Niederschlag mehr gibt. Eine Fällung der Alkaloide mit einem großen Überschuß an Reagens und nachträgliche Rücktitration des in Lösung gebliebenen Quecksilbers bietet Vorteile gegenüber der direkten Titration. Es läßt sich auf diese Weise die Quecksilbermenge, die sich mit dem Alkaloid verbunden hat, genau ermitteln, wodurch ein Anbringen von Korrektionszahlen unnötig wird. Ferner fällt dadurch das lästige Filtrieren und Suchen des Endpunktes fort, wodurch die Zeitdauer der Bestimmungen wesentlich verkürzt wird. *Heikel* hat die Anzahl Kubikzentimeter *Mayer*schen Reagenses, die mit 0,100 *g* einiger pharmazeutisch wichtiger Alkaloide reagieren, mittels der Restmethode bestimmt. Die Bestimmung des in Lösung gebliebenen Quecksilbers geschieht durch Überführen desselben in undissoziiertes reaktionsfähiges Quecksilbercyanid mittels einer bekannten Menge Kaliumcyanidlösung und nachträgliche Feststellung des Überschusses dieser mit Silbernitratlösung.

Kapillaranalyse. Nach Untersuchungen von *J. Traube*[3]) lassen sich mittels Kapillaranalyse Mengen von Alkaloiden bestimmen, wie dieselben nach den bisherigen Fällungsreaktionen nicht bestimmbar sein dürften.

Merkuriazetat als Oxydationsmittel. Es hat sich nach Untersuchungen von *Gadamer*[4]) gezeigt, daß das Merkuriazetat als Oxydationsmittel in der Alkaloidchemie gute Dienste zu leisten vermag, nicht nur in qualitativer, sondern vor allem auch in

---

[1]) *Prapulla Chandra Rây*, Journ. Chem. Soc. London. Vol. **111**. p. 507 (1917). Chem. Zentralbl. Jahrg. **1918**. Bd. I. S. 106).

[2]) *G. Heikel*, Chem.-Ztg. Jahrg. **1908**. S. 1149, 1162, 1186, 1212.

[3]) *J. Traube*, Ber. d. Deutsch. chem. Ges. Bd. **44**. S. 556 (1911).

[4]) *Gadamer*, Arch. d. Pharm. Bd. **253**. S. 274 (1915).

quantitativer Beziehung, da das dabei entstehende Merkuroazetat wegen seiner Schwerlöslichkeit direkt gesammelt und zur Wägung gebracht werden kann. Es tritt in letzterer Hinsicht in erfolgreichen Wettbewerb mit dem von *Ernst Schmidt* [1]) und seinen Schülern mit gutem Erfolge verwendeten Jod in alkoholischer Lösung. Merkuriazetat zeigt sich den sonst üblichen Oxydationsmitteln überlegen, wenn nur ein milder Eingriff beabsichtigt ist. Die Reaktionen sind wegen der milden Wirkung sehr glatt, so daß eine stufenweise Oxydation möglich ist. Die Temperatur spielt eine große Rolle, da Quecksilberazetat in der Siedehitze weitgehend hydrolytisch gespalten wird. Dadurch hat man es in der Hand, den Oxydationsverlauf zu beeinflussen. Die bisherigen Versuche lassen den Schluß zu, daß die Isochinolinderivate, wie Papaverin, Laudanosin, Narkotin, Corydalisalkaloide ganz besonders gut mit Merkuriazetat reagieren. Die Oxydation des Corydalins z. B. erfolgt nach der Gleichung:

$$C_{22}H_{27}NO_4 + 4(CH_3COO)_2Hg = C_{22}H_{23}NO_4 + 4CH_3COOH + \\ + 2(CH_3COO)_2Hg_2$$

und es war mit ihrer Hilfe, wie später näher ausgeführt wird, möglich, einen Einblick in die Konfiguration des Corydalinmoleküls zu gewinnen.

Wie die Phenole im allgemeinen, so reagieren auch die Phenolcharakter besitzenden Alkaloide mit Titansäure in Gegenwart von konzentrierter Schwefelsäure. Zur Herstellung des Reagenses erhitzt man einige Bruchstücke von Rutil (Titansäureanhydrid mit konzentrierter Schwefelsäure) einige Stunden nahe zum Sieden, läßt erkalten und gießt die klare Flüssigkeit ab. Rührt man einige Partikelchen des fraglichen Alkaloids (freie Base oder Salz) in 2—3 cm^3 des Reagenses ein, so beobachtet man beim Morphin eine blutrote, beim Apomorphin eine violettrote, beim Oxydimorphin eine weinrote, beim Cuprein eine den Alkalidichromaten ähnliche orangegelbe, beim Hordenin eine dunkelorangegelbe, beim Tyrosin eine der vorhergehenden sehr ähnliche orangegelbe, beim Adrenalin eine braunrote Färbung. Chinin und Kodein, welche keine freie Phenolgruppe enthalten, geben die obige Reaktion nicht. Dagegen erhält man mit den Proteinstoffen infolge der Gegenwart einer Tyrosingruppe im Molekül eine orangegelbe Färbung.[2])

Abbaureaktionen zur Konstitutionserforschung der Alkaloide.[3]) Es ist gelungen, bei verschiedenen

[1]) *Ernst Schmidt,* Arch. d. Pharm. Bd. **225**. S. 155 (1887); **232**. S. 149 (1894); **234**. S. 490 u. 534 (1896).

[2]) *G. Denigès,* Bull. Soc. Chim. [4]. T. **19**. p. 308 (1916).

[3]) *R. Willstätter,* Ber. d. Deutsch. pharm. Ges. Bd. **13**. S. 50 (1903). Eingehende hierher gehörige Darlegungen findet man in nachfolgenden Werken von *Julius Schmidt:* „Über die Erforschung der Konstitution und die Versuche wichtiger Pflanzenalkaloide." Stuttgart 1900. — „Die Alkaloidchemie in den Jahren 1900—1904." — „Die Alkaloidchemie in den Jahren 1904—1907." Stuttgart 1907. — „Die Alkaloidchemie in den Jahren 1907—1911." Stuttgart 1911. Verlag von Ferdinand Enke. — Biochemisches Handlexikon, herausgegeben von *Abderhalden.* Bd. 5. Berlin 1911. Verlag von Julius Springer.

Alkaloiden, bei denen lange Zeit alle Versuche zur Ermittlung der Konstitution erfolglos blieben, dieselbe ganz oder teilweise aufzuklären. Diese Aufklärungen wurden in erster Linie durch die Abbaureaktionen gegeben, über die wir deshalb der speziellen Betrachtung der einzelnen Alkaloide das Nachfolgende vorausschicken wollen.

Eine der ersten Aufgaben bei der Ermittlung der Konstitution von Alkaloiden ist die Untersuchung der Verseifbarkeit. Beim Erhitzen mit Wasser, Säuren oder Alkalien zerfallen zahlreiche Pflanzenbasen in einen stickstoffhaltigen, den eigentlichen alkaloidischen Bestandteil, und in einen stickstofffreien. In dem letzteren liegt nur bei sehr wenigen sogenannten Glykoalkaloiden, zu welchen das Solanin zählt, ein Zucker vor, gewöhnlich eine Säure, deren Carboxyl entweder mit der basischen Gruppe oder einem alkoholischen Hydroxyl des stickstoffhaltigen Spaltungsstückes in Verbindung gestanden.

So zerfällt durch Hydrolyse das Piperin in das sauerstofffreie Piperidin und die Piperinsäure, die Bindung beider ist die eines Säureamids

$$(C_5 H_{10}) \overset{N}{H} \overset{-}{\vdots} \overset{CO}{OH} - C_{11} H_9 O_2$$

Atropin läßt sich, wie wir später darlegen werden, in Tropasäure und das Alkamin-Tropin spalten.

Eine zweite Methode liegt im durchgreifenden Abbau mit Hilfe der Zinkstaubdestillation, der Alkalischmelze, der Erhitzung mit Brom und anderer ganz energischer Prozesse, bei denen oft unter Wasserstoffentziehung, mitunter auch unter Zertrümmerung des Moleküls, eine beständige Muttersubstanz herausgeschält wird.

Folgende Ausführung der Zinkstaubdestillation hat sich als zweckmäßig erwiesen. Man tränkt erbsengroße Stücke von porösem Bimsstein mit einem Brei, der erhalten wird durch Verreiben von 100 *g* Zinkstaub mit 30 cm^3 Wasser. Sie werden in einer Quarzglas- oder Porzellanschale so lange über freier Flamme erhitzt, bis das Wasser verdampft ist. Das 60—70 *cm* lange Verbrennungsrohr, in dem das Erhitzen durchzuführen ist, wird an einem Ende, um Wasserstoff einleiten zu können, durch Ausziehen verengt und folgendermaßen gefüllt. Verschließen des verengten Endes durch einen lockeren Asbestpropfen und Einfüllen einer 5 *cm* langen Schicht von lufttrockenem Zinkstaub. Daran anschließend eine Mischung von 3—5 *g* des Alkaloids mit 10 *g* Zinkstaub und schließlich eine 30—35 *cm* lange Schicht von Bimssteinzink. Man stellt durch Klopfen an die horizontal gelegte Röhre über dem Zinkstaub einen Kanal her, legt die Röhre in den schräg stehenden Verbrennungsofen und verdrängt zunächst, indem man mindestens 20 Minuten lang trockenen Wasserstoff durchleitet, die Luft. Hierauf wird das Rohr derart erhitzt, daß man mit den Flammen,

ähnlich wie bei der Elementaranalyse, allmählich von beiden Seiten aus an die Substanz herangeht und schließlich stark glüht. Fortwährend. auch bei dem nun folgenden Erkalten, streicht Wasserstoff in langsamem Strom durch das Rohr. Als Vorlage, die mit dem Rohr durch einen Vorstoß gasdicht verbunden ist, dient zunächst eine etwa 50 cm^3 fassende, leere Saugflasche, an die sich eine mit Normal-Salzsäure beschickte *Peligot*-Röhre oder *Volhard*sche Vorlage anschließt.

Bei der Destillation mit Alkali gewann Gerhardt schon im Jahre 1842 aus Cinchonin das Chinolin. Als Hauptprodukt der Zinkstaubdestillation des Morphins isolierten *Vongerichten* und *Schröter* das Phenanthren. Sauerstoffhaltigen Alkaloiden entzieht der Zinkstaub gewöhnlich den Sauerstoff, wasserstoffreiche werden dehydrogenisiert. So z. B. beruht die Konstitutionsaufklärung des Coniins auf *Hofmanns* Beobachtung, daß bei der Zinkstaubdestillation das um sechs Wasserstoffatome ärmerer Conyrin (α-Prophylpiridin) entsteht.

```
          CH2                                  CH
        /    \                              //    \
   H2C        CH2                  HC             CH
    |          |          →         ||             |
   H2C        CH—CH2—CH2—CH2       HC             C—CH2—CH2—CH2
        \    /                              \    //
          NH                                   N
```

Noch andere Dehydrogenisationsmethoden sind hier zu erwähnen; die Konstitution des Piperidins ergab sich aus einem Versuch von *Königs*, der dasselbe durch Erhitzen mit konzentrierter Schwefelsäure in Pyridin überführte. Ähnliche Dienste leistet namentlich die Methode von *Tafel*, d. i. Erhitzen mit Silberazetat. Durch Erhitzen mit Salzsäure und Quecksilberchlorid erkannte *Königs* das Merochinen, ein Spaltungsprodukt des Cinchonins, als Pyridinderivat; es liefert β-Äthyl-Methylpyridin.

Auf Dehydrogenisation beruht auch die Erscheinung, daß viele Substanzen der Tropingruppe (Hygrinsäure, Ekgonin, Tropinon) bei trockenem Erhitzen Dämpfe geben, welche die bekannte Pyrrolreaktion, Rötung des mit Salzsäure getränkten Fichtenspanes zeigen; diese Beobachtung hat bei der Aufklärung dieser Gruppe von Alkaloiden eine Rolle gespielt.

Zur Hydrierung von Alkaloiden spielen die katalischen Reduktionsmethoden[1]) mit Platinmetallen als Katalysator eine große Rolle. So wurden aus Morphin leicht ein Dihydromorphin, aus den Chinaalkaloiden Dihydroderivate erhalten. Man kann dabei z. B. derart verfahren, daß man die Lösung von 20 *g* der Substanz in Alkohol zu einer Auflösung von 0,15 *g* Palladiumchlorür in

[1]) Chemie in Einzeldarstellungen herausgegeben von *J. Schmidt*. II. Band: Über katalytische Reduktionen organischer Verbindungen von *A. Skita*. Verlag von Enke, Stuttgart 1912.

45 cm^3 Wasser und 10 cm^3 verdünnter Salzsäure 1 : 3 fügt und in einer Wasserstoffatmosphäre bei einem Überdruck von 1 Atm. schüttelt.

Neuerdings gewinnt die Bestimmung der Methylimidgruppe nach der Methode von *J. Herzig* und *Hans Meyer* [1]) für die Alkaloidforschung immmer mehr an Bedeutung. Die Jodhydrate am Stickstoff methylierter Basen spalten beim Erhitzen auf 200—300° nach der Gleichung

$$R:N\begin{cases}CH_3\\H\\J\end{cases} = R:NH + \begin{matrix}CH_3\\ \\ J\end{matrix}.$$

Jodmethyl ab, welches nach Art der *Zeisel*schen [2]) Methode bestimmt wird, indem man das durch Umsetzung desselben mit alkoholischer Silbernitratlösung gebildete Jodsilber wägt.

Auf Grund der Beobachtung, daß die Methoxylgruppe in siedender Jodwasserstoffsäure verseift wird, während für die Abspaltung von an Stickstoff gebundenem Methyl Temperaturen von 200—300° erforderlich sind, haben *Herzig* und *Meyer* dann gleichzeitig das Verfahren für die Bestimmung von O-Methyl neben N-Methyl ausgearbeitet. Hinsichtlich der Brauchbarkeit dieser Methode für die Entscheidung zwischen Methoxyl und Methylimid ergibt sich aus den Untersuchungen von *M. Busch* [3]) folgendes: Bei negativem Ausfall der Probe kann zwar die Abwesenheit von Methoxyl als bewiesen gelten, während im anderen Falle nicht ohne weiteres ein eindeutiges Resultat erlangt wird.

An vierter Stelle sei die Untersuchung der Funktion des Sauerstoffs in den Alkaloiden erwähnt, vor allem die Umwandlung der Alkaloide, welche ein alkoholisches Hydroxyl enthalten, in ihre Anhydroverbindungen durch Einwirkung wasserentziehender Mittel wie Eisessig-Schwefelsäure (Bildung von Tropidin aus Tropin) nach *Ladenburg:*

$$(C_6H_{11}N)\begin{matrix}-CHOH\\ | \\ CH_2\end{matrix} = (C_6H_{11}N)\begin{matrix}-CH\\ \| \\ -CH\end{matrix} + H_2O$$

oder sukzessive Behandlung mit Phosphorchloriden und alkoholischem Kali (Cinchen und Chinen aus Cinchonin und Chinin nach *Königs* und seinen Mitarbeitern). Häufig sind die so entstehenden Verbindungen den ursprünglichen Alkaloiden an Reaktionsfähigkeit überlegen, so daß sie vorteilhaft dem weiteren Abbau zugrunde gelegt werden.

[1]) *J. Herzig* und *Hans Meyer*, Monatsh. f. Chem. Bd. **15**. S. 613; **16**, 599; **18**. 379 (1887). *M. Busch*, Ber. d. Deutsch. chem. Ges. Bd. **35**. S. 1565 (1912). — *H. Decker*, Bd. **36**. S. 2895 (1903).

[2]) *Zeisel*, Bericht über den III. internat. Kongreß f. angew. Chem. Bd. 2, S. 63 (1898).

[3]) *M. Busch*, loc. cit. — *H. Decker*, loc. cit. — *G. Goldschmiedt*, Monatsh. f. Chem. Bd. **27**. S. 849 (1906). **28**. S. 1063 (1907). *A. Kirpal*, Ber. d. Deutsch. chem. Ges. Bd. **41**. S. 819 (1908).

Für die Bestimmung von Alkohol- und Phenol-Hydroxyl dienen die allgemein üblichen Methoden der Acetylierung und Benzoylierung.

Für tiefgreifenden Abbau der Alkaloide kommt in Betracht die Methode der oxydierenden Spaltung. Der Oxydation bieten die Alkaloide eine Reihe verschiedener Angriffspunkte, wie Äthylenverbindungen

$$>C=C<, \text{ Carbinolgruppen, z. B. } >C<^{C}_{OH},$$

Methylimidgruppen $—N—CH_3$ und andere.

Von den Oxydationsmitteln, welche verwendet werden können, sind Kaliumpermanganat, Chromsäure, Salpetersäure, Wasserstoffsuperoxyd die wichtigsten. Permanganat greift namentlich die doppelten Bindungen des Kohlenstoffs an, wobei es zunächst Hydroxyle addiert. Die Additionsprodukte, Glykole, werden am sichersten durch Chromsäure weiteroxydiert und an der Stelle der ursprünglichen Doppelbindung gesprengt.

$$\begin{matrix} R_1-CH \\ \| \\ R_2-CH \end{matrix} \xrightarrow{\text{mit } KMnO_4} \begin{matrix} R_1-CH-OH \\ | \\ R_2-CH-OH \end{matrix} \xrightarrow{\text{mit } CrO_3} \begin{matrix} R_1-COOH \\ \\ R_2-COOH \end{matrix}$$

Wasserstoffperoxyd oxydiert nach *Wolffensteins*[1]) Untersuchungen am Stickstoff und öffnet den Ring. Permanganat hat bei gesättigten Verbindungen von aliphatischer Natur die eigentümliche Wirkung, welche man in der Tropinreihe öfters beobachtete, die Methylgruppe, vom Stickstoff wegzuoxydieren.

Oxydation des Piperidins mit Wasserstoffsuperoxyd. Versetzt man Piperidin mit der doppelten Menge Wasserstoffsuperoxyd in 3%iger Lösung, so nimmt dieses Gemenge erst neutrale, dann stark saure Reaktion an und verliert den Piperidingeruch vollkommen. Beim Eindampfen der Lösung bleibt ein gelblich gefärbter, nach Fettsäuren riechender Sirup zurück. Zur Isolierung der Reaktionsprodukte wird derselbe mit Chloroform behandelt, wodurch etwa ein Drittel der Reaktionsmasse in das Extraktionsmittel geht. Da aus diesem sauren Sirup kristallisierte Salze auf keine Weise gewonnen werden können, so wird derselbe mit Barythydratlösung gekocht, wodurch eine Spaltung eintritt, einerseits in Piperidin und Ammoniak, die mit den Wasserdämpfen übergerissen werden, und andrerseits in eine Säure, die sich mit dem überschüssigen Barythydrat zum Barytsalz verbindet und in dem Destillationskolben zurückbleibt. Der Kolben-

---

[1]) *R. Wolffenstein*, Ber. d. Deutsch. Chem. Ges. Bd. 25. 2777 (1892).

inhalt wird dann durch Kohlensäure von dem überschüssigen Barythydrat befreit und das so erhaltene Bariumsalz durch Umkristallisieren aus verdünntem Alkohol gereinigt. Die durch genaues Ausfällen mit Schwefelsäure daraus erhaltene freie Säure charakterisiert sich durch die Analyse und durch ihre sämtlichen Eigenschaften als Glutarsäure.

$$\begin{array}{ccc} \begin{array}{c} CH_2 \\ H_2C \quad CH_2 \\ H_2C \quad CH_2 \\ NH \end{array} & \longrightarrow & \begin{array}{c} CH_2 \\ H_2C \quad CH_2 \\ HOOC \quad COOH \end{array} \\ \text{Piperidin} & & \text{Glutarsäure} \end{array}$$

Ein weiteres Beispiel für die Anwendung der Oxydationsmethoden werden wir am Nikotin kennen lernen.

Eine sehr elegante und häufig angewandte Abbaumethode für Alkaloide ist die „erschöpfende Methylierung“, worunter wir im weitesten Sinne den Zerfall von Ammoniumoxydhydraten in der Hitze oder die Zerlegung quaternärer Ammoniumsalze durch Alkalien verstehen. Bei der erschöpfenden Methylierung der Alkaloide korrespondieren die Prozese meistens genau mit dem Abbau des N-Methylpiperidins zum Piperylen, jener klassischen Grundlage, die *A. W. Hofmann* geschaffen hat. Die Alkaloide enthüllen somit dabei ihr Kohlenstoffgerüst in Form von ungesättigten Kohlenwasserstoffen.

Da diese Spaltungsmethode sich nun auf Alkaloide mit allen erdenklichen Funktionen im Molekül und, was eine besonders wichtige Kombination bedeutet, auch auf die durch Oxydation der Alkaloide gebildeten Aminosäuren übertragen läßt, so führt sie zu einer Schar von stickstofffreien, mehrfach ungesättigten Abbauprodukten, Kohlenwasserstoffen, Ketonen, Aldehyden, Carbonsäuren u. a. Für die Ermittlung der Struktur von Alkaloiden ist die Methode deshalb von großem Nutzen, weil man häufig die ungesättigten Produkte der erschöpfenden Methylierung durch glatte Reaktionen, am einfachsten durch Reduktion, in Verbindungen von wohlbekannter Konstitution überführen kann.

So entstand aus Tropinsäure bei erschöpfender Methylierung eine Diolefindicarbonsäure von der Formel $C_7H_8O_7$ und rätselhafter Struktur, die sich aber weiterhin durch Hydrierung mit Natriumamalgan in die normale Dicarbonsäure mit sieben Kohlenstoffatomen, Pimelinsäure, umwandeln ließ.

Es folgt daraus, daß das Kohlenstoffskelett im Tropin und Ekgonin eine unverzweigte Reihe von sieben Kohlenstoffatomen aufweist, und zwar in ringförmiger Anordnung, da die Tropinsäure ihre Entstehung einer Ringsprengung verdankt. Das nämliche Prinzip ermöglicht es auch, diesen Cykloheptanring in der Form seines Ketons, des Suberons, unversehrt aus dem Cocain und Atropin herauszuschälen.

Die Bedeutung dieser Methode der erschöpfenden Methylierung und der Reduktion der entstehenden Abbauprodukte zu gesättigten Verbindungen reicht über die Konstitutionsermittlung der Alkaloide weit hinaus, da häufig eine Verfolgung dieses Weges in umgekehrter Richtung zur Synthese der Alkaloide führt.

Zerlegung des Morpholins durch erschöpfende Methylierung.[1]) Die Aufspaltung des Morpholins bei der erschöpfenden Methylierung nach *A. W. Hofmann* läßt sich durch folgende Formulierung illustrieren.

O
H_2C CH_2
H_2C CH_2
N
H
Morpholin

→

O
H_2C CH_2
H_2C CH_2
N
CH_3
Methylmorpholin

→

O
H_2C CH_2
H_2C CH_2
N
CH_3 CH_3 OH
Methylmorpholin-methylhydroxyd

O
H_2C CH
H_2C CH_2
N
CH_3 CH_3
Dimethyläthanol-aminvinyläther

→

O
H_2C CH
H_2C CH_2
H_3C . N . OH
CH_3 CH_3
Dimethyläthanol-aminvinyläther-methylhydroxyd

→ [
O
CH CH
CH_2 CH_2
Polymerisations-produkt des Vinyl-äthers
] → CH⋮CH
→ H_2O

↘ $N(CH_3)_3$

Methylmorpholinjodmethylat. Dieses quaternäre Jodid erhält man zweckmäßig durch Vermischen ätherischer Lösungen von Methyl-Morpholin und Jodmethyl oder durch Erhitzen des Morpholins mit überschüssigem Jodmethyl und Methylalkohol.

Es kristallisiert aus Alkohol in charakteristischen langen Nadeln, welche, rasch erhitzt, gegen 246° schmelzen.

Dimethyläthanolaminvinyläther. 100 *g* Methylmorpholinmethyljodid werden in konz. wässeriger Lösung mit der berechneten Menge frisch gefällten Silberoxyds entjodet.

Die stark alkalisch reagierende Lösung des Dimethylmorpholiniumhydroxydes wird im Fraktionierkolben eingedampft. Nachdem die Flüssigkeit auf ca. 250 cm^3 eingedampft worden ist, geht mit den Wasserdämpfen reichlich Aldehyd über. Bei weiterer Konzentration der Lösung läßt sich durch Titration des Destillates mit *Fehling*scher Lösung nachweisen, daß die Aldehydabspaltung nach und nach geringer

[1]) *L. Knorr* und *H. Matthes,* Ber. d. Deutsch. chem. Ges. Bd. 32. S. 736 (1899).

wird und zuletzt destilliert eine stark alkalisch reagierende, konzentrierte Lösung des Dimethyläthanolaminvinyläthers über, welche *Fehling*sche Lösung nicht reduziert und auf Zusatz von Natronlauge die Base als Ölschicht abscheidet. Das Öl wird mit wenig Äther aufgenommen, mit Ätznatrium getrocknet und durch Destillation gereinigt.

Es können aus 100 *g* Jodmethylat 34 *g* der reinen Base, d. i. 72% der Theorie, gewonnen werden.

Der Dimethyläthanolaminvinyläther stellt eine leicht bewegliche, farblose Flüssigkeit dar, deren Geruch sowohl an Dimethyläthanolamin, als an Methylmorpholin erinnert. Die Base siedet konstant bei 124° (F. g. i. D.) und 740 *mm* Druck.

Jodmethylat des Dimethyläthanolaminvinyläthers.

$$CH_2 : CH . O . CH_2 . CH_2 . \overset{}{\underset{J}{N}}\begin{matrix} \diagup CH_3 \\ -CH_3 \\ \diagdown CH_3 \end{matrix}$$

Jodmethyl reagiert mit dem Dimethyläthanolaminvinyläther äußerst heftig. Man stellt das Jodmethylat der Base deshalb zweckmäßig in ätherischer Lösung dar. Es scheidet sich als weißer, voluminöser Niederschlag allmählich aus und kristallisiert aus einem Gemisch von Methylalkohol und Äther in derben, kleinen Kriställchen.

Spaltung des Dimethyläthanolaminvinyläthermethylhydroxydes in der Wärme. 30 *g* des Jodmethylates werden mit der berechneten Menge frisch gefällten, aufgeschlämmten Silberoxydes entjodet und die konz. klare und schwach hellgelb gefärbte Lösung der Ammoniumbase in einem Fraktionierkolben eingedampft, an dem ein *Liebig*scher Kühler, eine mit Eiswasser gut gekühlte Vorlage und ein System von Waschflaschen gefüllt mit 10%iger Salzsäure, ammoniakalischer Silberlösung und Brom angeschlossen sind.

Die ziemlich stark eingekochte Lösung der Ammoniumbase färbt sich bräunlich und scheidet plötzlich braune Flocken ab, die sich bei weiterem Eindampfen rasch vermehren und zu einer lockeren, braunen Masse (Polimerisationsprodukte des Divinyläthers) zusammenballen. Gleichzeitig beginnt eine lebhafte Entwicklung von Trimethylamin und Acetylen. Ersteres wird in Salzsäure absorbiert und in Form des Goldsalzes und des Pikronolates identifiziert.

Das Acetylen, welches besonders reichlich nach dem vollständigen Eindampfen der Lösung des Ammoniumhydroxydes beim Erhitzen des oben beschriebenen Polymerisationsproduktes entwickelt wird, kommt zum Teil in ammoniakalischer Silberlösung, zum Teil in reinem Brom zur Absorption.

Große Bedeutung auf dem Gebiete der Alkaloidchemie scheint ferner zu erlangen die Aufspaltung cyklischer Basen mit Hilfe von Phosphorhaloiden. Die Methode zur Aufspaltung cyklischer Basen mit Hilfe von Phosphorhaloiden hat

J. v. Braun [1]) ausgearbeitet. Sie führt zu offenen halogenhaltigen Verbindungen. Man geht dabei von den Acidylverbindungen der sekundären cyklischen Amine aus, im allgemeinen von den am leichtesten zugänglichen und billigsten Benzoylderivaten dieser Basen. Es resultieren, indem das Stickstoffatom entweder einseitig von dem Kohlenstoffskelett des Ringes getrennt wird, Imidhaloide mit halogensubstituierten Alkylresten am Stickstoff $R_1 . C(Hal) : N . R . Hal$, die weiterhin in Acidylverbindungen primärer, halogeninstituierter Amine, $R_1 . CO . NH . R . Hal$, und schließlich in die halogensubstituierten Amine, $NH_2 . R . Hal$ übergehen, oder auch, sie führt, indem der Stickstoff aus dem Ringe ganz herausgelöst wird, zu Dihalogenverbindungen $Hal . R . Hal$ mit offener Kette.

Die Reaktion, die, wie aus späteren Kapiteln zu ersehen ist, in der Alkaloidchemie mit Vorteil Verwendung gefunden hat, dürfte nicht nur bei der Lösung von Konstitutionsfragen gute Dienste leisten, sondern eröffnet auch den Weg zur leichten Synthese einer ganzen Schar von Körpern, die bisher teils nur schwer, teils überhaupt nicht zugänglich waren.

Wir begnügen uns damit, sie hier am Piperidin zu erörtern.

Die Acylderivate des Piperidins, z. B. Benzoylpiperidin, können mit Hilfe von Phosphorpentachlorid oder Phosphorpentabromid sehr leicht aufgespalten werden. Es entsteht dabei unter gewissen Versuchsbedingungen 1,5-Dichlorpentan bzw. 1,5-Dibrompentan in so glatter Ausbeute, daß diese Spaltungsreaktion als Darstellungsmethode für die genannten Halogenverbindungen benützt werden kann.[2])

```
        CH2                      CH2                        CH2
      /     \                  /     \                    /     \
  H2C         CH2          H2C         CH2            H2C         CH2
   |           |     -->    |           |      -->     |           |        +
  H2C         CH2          H2C         CH2            H2C         CH2
      \     /                  \     /                 |           |
         N                        N                    Br          Br
         |                        |
     CO . C6H5               CBr2 . C6H5
  Benzoylpiperidin         Zwischenprodukt           1,5-Dibrompentan

                        + NCC6H5 + POBr3
                           Benzonitril
```

A u f s p a l t u n g v o n P i p e r i d i n z u 1,5 - D i c h l o r p e n t a n.[3]) In einen schräg gestellten, geräumigen Fraktionierkolben, wel-

[1]) *J. v. Braun*, Ber. d. Deutsch. chem. Ges. Bd. **37**. S. 2915, 3210, 3583, 3588 (1904); **38**, 850, 2203, 2340, 3108 (1905); **39**, 4110 (1906); **40**, 3914 (1907). Eine zusammenfassende Abhandlung „Über die Entalkylierung und Aufspaltung organischer Basen mit Hilfe von Bromcyan und Halogenphosphor" hat *J. v. Braun* in der Wallach-Festschrift (*Vandenhoeck* und *Ruprecht*, Göttingen 1909) veröffentlicht.

[2]) Auf die Amid- und Imidchloride, bzw. Bromide, welche bei dieser Reaktion entstehen können, soll hier nicht eingegangen werden.

[3]) *J. v. Braun*, Ber. d. Deutsch. chem. Ges. Bd. **37**. 2915 (1904).

cher in einem kleinen, mit Chlorkalziumrohr versehenen Kühler verbunden ist, bringt man reines, aus Benzoylchlorid und Piperidin bereitetes Benzoylpiperidin und Chlorphosphor, erwärmt mit freier Flamme, bis Lösung eingetreten ist, dann noch ein paar Minuten, bringt den Kolben in die gewöhnliche Lage, verbindet mit einer gleichfalls mit einem Chlorkalziumrohr versehenen Vorlage und destilliert mit freier Flamme. Während die Temperatur der Dämpfe im Anfang eine Zeit lang 100—110° beträgt, steigt sie, nachdem der größte Teil des Phosphoroxychlorids überdestilliert ist, langsam auf 170—180° und bleibt dann längere Zeit in der Gegend von 180—185° stehen. Man unterbricht die Destillation, sobald das die ganze Zeit hindurch wasserhelle Destillat anfängt, sich gelb zu färben. Im Kolben hinterbleibt ein nicht bedeutender, schwarzer, teeriger Rückstand. Das Destillat wird zur Befreiung vom Phosphoroxychlorid in Eiswasser gegossen und das Gemenge von Benzonitril und Dichlorpentan mit Wasserdampf abgeblasen. Die beiden Körper lassen sich durch Destillation nicht von einander trennen. Unterwirft man das Gemenge der Destillation, so geht es von ca. 170° bis gegen 185° kontinuierlich unter Zurücklassung eines nur minimalen, braunen Rückstandes über. Man muß also, um das Dichlorpentan rein zu isolieren, das Benzonitril durch chemische Eingriffe entfernen. Dies läßt sich am einfachsten durch Verseifung zu Benzoesäure erreichen. Man erhitzt zu dem Zweck das Gemenge mit konz. Salzsäure, bläst, nachdem alles Benzonitril verseift ist, das Dichlorpentan mit Wasserdampf ab, nimmt mit Äther auf, wäscht mit verdünntem Alkali und trocknet über Chlorkalzium. Nach dem Verdunsten des Äthers bleibt das Dichlorpentan als wasserhelle, angenehm amylartig und zugleich äthylidenchlorartig riechende Flüssigkeit zurück, die bei gewöhnlichem Druck unter ganz geringer Zersetzung bei 176—178°, im Vakuum (21 *mm*) konstant bei 79—80° (unter 14 *mm* bei 68°) siedet, mit organischen Lösungsmitteln mischbar, in Wasser unlöslich ist. Ausbeute 75—80% der Theorie.

Beckurts und *Frerichs* haben gefunden, daß man bisweilen durch S c h m e l z e n v o n A l k a l o i d e n m i t H a r n s t o f f gute Aufschlüsse über die Einwirkung höherer Temperatur auf sie erzielen kann. Sie haben diesbezügliche Untersuchungen insbesondere am Berberin, Narkotin und Hydrastin ausgeführt.[1])

Was die *Einteilung des Stoffes* anbetrifft, so ist die chemische Klassifikation der in manchen Lehr- und Handbüchern angewandten botanischen Einteilung vorzuziehen. Wir werden also von den Alkaloiden die wichtigeren auswählen und sie mit Bezug auf ihren basischen Bestandteil klassifizieren. Dabei ordnen sich meistens die von einer und derselben Pflanze erzeugten, also die einer und derselben *natürlichen*

---

[1]) *G. Frerichs,* Arch. d. Pharm. Bd. 241. S. 259 (1903).

Gruppe angehörigen Basen, auch in eine und dieselbe *chemische* Gruppe, weil eben die von einer und derselben Pflanze erzeugten Verbindungen meist eine analoge chemische Struktur haben. Die wichtigen Alkaloide sind also bei der nachfolgenden Besprechung in folgende Gruppen eingeteilt:

I. Oxyphenylalkylamin- und Phenyloxyalkylaminbasen.
II. Alkaloide der Pyridingruppe.
III. Alkaloide der Pyrrolidingruppe.
IV. Alkaloide der Chinolingruppe.
V. Alkaloide der Isochinolingruppe.
VI. Alkaloide der Phenanthrengruppe.
VII. Alkaloide der Puringruppe.

Pilocarpin soll im Anschluß an die Alkaloide der Puringruppe behandelt werden.

VIII. Verschiedene Alkaloide, meistens unbekannter Konstitution.

Wie jeder Einteilung haftet auch dieser eine gewisse Willkür an. So läßt sich einwenden, daß die in der Pyrrolidingruppe behandelten Alkaloide Atropin und Kokain auch einen Pyridinkern enthalten und deshalb auch in die Pyridingruppe hätten eingereiht werden können. Indessen erscheint es zweckmäßiger, diese Verbindungen in eine Gruppe für sich zusammenzufassen.

Bei VI. ist es besser, die Bezeichnungsweise nach dem basischen Komplex, der den Alkaloiden zugrunde liegt, zurzeit nicht anzuwenden. Denn es herrschen noch Zweifel darüber, welcher Art der stickstoffhaltige Ring ist, der den hierher gehörigen Opiumalkaloiden Morphin, Kodein und Thebain zugrunde liegt. Dahingegen wird zurzeit allseitig die Annahme gemacht, daß sie einen Phenanthrenkern enthalten.

I. Oxyphenylalkylamin- und Phenyloxyalkylaminbasen.

In steigendem Maße haben in der Neuzeit organische Basen, die gleichzeitig Phenolcharakter besitzen, infolge ihrer wertvollen pharmakologischen Wirkungen an Bedeutung gewonnen. Nachdem das Adrenalin

$$(HO)_2^{(3,4)}C_6H_3.CH(OH).CH_2.NH.CH_3$$

ein wichtiges Arzneimittel geworden ist, nachdem *Léger* auf die wertvollen Eigenschaften des aus Gerstenkeimlingen gewonnenen Hordenins $(HO)^4.C_6H_4.CH_2.CH_2.N(CH_3)_2$ hingewiesen hat, ist neuerdings von *Barger* der lange gesuchte Träger der Hauptwirkung des Mutterkorns als p-Oxyphenyläthylamin angesprochen worden.

p-Oxyphenyl-äthylamin.

$$
\begin{array}{c}
C - CH_2 . CH_2 . NH_2 \\
HC \diagup \quad \diagdown CH \\
HC \diagdown \quad \diagup CH \\
C . OH
\end{array}
$$

Vorkommen, Darstellung und Eigenschaften. Findet sich, wie *Barger*[1]) nachgewiesen hat, im Mutterkorn in einer Menge von 0,1—1%. Er gewann es aus dem wässerigen Extrakt desselben durch Ausschütteln mit Amylalkohol. Es kristallisiert aus Benzol oder Xylol in weißen Nädelchen oder Blättchen vom Schmelzpunkt 160°, siedet unter 2 *mm* Druck bei 161—163°, unter 8 *mm* bei 179—181°, löst sich in zirka 10 Teilen siedendem Alkohol, weniger leicht in Wasser, ziemlich wenig in siedendem Xylol. Besitzt starke blutdrucksteigernde Wirkung.[2])

Nach Verfütterung von p-Oxyphenyl-äthylamin an Hunde konnten im Harn zirka 25% als p-Oxyphenyl-Essigsäure isoliert werden.[3])

Synthesen des p-Oxyphenyl-äthylamins. 1. Gleichzeitig mit der Isolierung aus dem Mutterkorn lehrte *Barger* die erste Synthese des Stoffes kennen. Sie besteht in der Reduktion von p-Oxybenzylcyanid (p-Oxyphenylacetonitril) mit Natrium und Alkohol.

$$HO - C_6H_4 - CH_2 . CN + 2 H_2 = HO - C_6H_4 - CH_2 . CH_2 . NH_2$$

G. Barger und *G. Walpole* [2]) haben über zwei weitere Synthesen berichtet: Sie ergeben sich aus folgendem Schema:

$$2.\ C_6H_5 . CH_2 . CH_2 . NH . CO . C_6H_5 \longrightarrow NO_2 . C_6H_4 . CH_2 . CH_2 . NH . CO . C_6H_5$$
$$\longrightarrow NH_2 . C_6H_4 . CH_2 . CH_2 . NH . CO . C_6H_5 \longrightarrow OH . C_6H_4 . CH_2 . CH_2 . NH . CO . C_6H_5$$
$$\longrightarrow OH . C_6H_4 . CH_2 . CH_2 . NH_2$$

3. p-Methoxyphenylacrylsäure wird zu p-Methoxyphenylpropionsäure reduziert, deren Amid nach *Hofmann* zum Amin abgebaut und die Methoxygruppe mit Bromwasserstoffsäure abgespalten. Auch diese Synthese ist recht umständlich und unrationell, einerseits wegen der schlechten Ausbeuten, andererseits wegen der Nebenprodukte, welche bei der Aufspaltung mit Bromwasserstoffsäure infolge partieller Zersetzung gebildet werden und eine weitere Reinigung des Endproduktes erforderlich machen.

---

[1]) *G. Barger,* Journ. Chem. Soc. Vol. **95**. p. 1123 (1909). *Crawford,* Amer. Journ. Pharm. Vol. **83**. p. 147 (1911).

[2]) *G. Barger* und *G. S. Walpole,* Journ. of Physiol. Vol. **38**. p. 343 (1909).

[3]) *Ewins* und *Laidlaw,* Journ. of Physiol. Vol. **41**. p. 78 (1910). Chem. Zentralbl. Jahrg. **1911**. Bd. I, S. **30**.

[2]) *G. Barger* und *G. Walpole,* Journ. Chem. Soc. Vol. **95**. p. 1123 (1909).

4. *K. W. Rosenmund*[1]) gelangte auf folgendem einfachen Wege zum p-Oxyphenyläthylamin. Anisaldehyd kondensiert sich leicht mit Nitromethan zum p-Methoxynitrostyrol,

$$CH_3O.C_6H_4.CHO + CH_3.NO_2 = CH_3O.C_6H_4.CH:CH.NO_2$$

Dieses läßt sich direkt zum p-Methoxylphenyläthylamin reduzieren. Vorteilhaft leitet man jedoch die Reduktion in der Weise, daß erst das Oxim des p-Methoxyphenylacetaldehyds entsteht, welches dann für sich zum Amin reduziert wird:

$$CH_3O.C_6H_4.CH:CH.NO_2 \longrightarrow CH_3O.C_6H_4.CH_2.CH:N.OH \longrightarrow CH_3O.C_6H_4.CH_2.CH_2NH_2$$

p-Methoxy-ω-nitro-styrol $CH_3O.C_6H_4.CH:CH.NO_2$.

45 *g* Anisaldehyd (1 Molekül) und 21 *g* Nitromethan (geringer Überschuß) werden in 70 *cm*³ absolutem Alkohol gelöst und auf 0° abgekühlt. Zu dieser Lösung gibt man 45 *g* 50%iger Kalilauge in 60 *cm*³ Alkohol in kleinen Portionen hinzu, wobei die Temperatur des Reaktionsgemisches zweckmäßig 5° nicht übersteigen soll. Während der Operation scheidet sich eine Natriumverbindung des Nitrostyrols aus und nach beendeter Reaktion ist alles zu einem festen Brei erstarrt. Nach Zugabe von Eisstückchen und 300 *cm*³ Wasser erzielt man Lösung. Diese gießt man in überschüssige, durch Eisstückchen gekühlte, 10%ige Salzsäure, wobei das p-Methoxy-ω-nitrostyrol als gelbes Pulver zur Abscheidung gelangt. Man saugt das gebildete Produkt ab, wäscht mit Wasser nach und kristallisiert aus wenig Alkohol um. Das Nitrostyrol scheidet sich dabei in 2—3 *cm* langen, intensiv gelben, derben Nadeln ab. Schmelzpunkt 86—87°. Ausbeute an der reinen, kristallisierten Verbindung beträgt 40 *g*.

Reduktion des p-Methoxy-ω-nitro-styrols zum Oxim des p-Methoxyphenyl-acetaldehyds, $CH_3O.C_6H_4.CH_2.CH:N.OH$.

5 *g* p-Methoxy-ω-nitrostyrol werden in Äther gelöst und 10 *g* Aluminiumamalgam hinzugegeben. Die Reaktion, welche zunächst sehr träge einsetzt, steigert sich bald bis zum heftigen Sieden des Äthers. Man mildert sie durch Kühlen mit Eis. Nach 6—8 Stunden kann man von dem gebildeten Schlamm abfiltrieren und erhält eine farblose Ätherlösung, in der neben gebildetem Oxim ölige Kondensationsprodukte und auch eine geringe Menge p-Methoxy-phenyl-äthylamin enthalten ist. Beim Eindunsten der Ätherlösung kristallisiert das Oxim aus und wird durch Auflösen in siedendem Petroläther von den Verunreinigungen getrennt. Ausbeute zirka 20% der Theorie.

---

[1]) *K. W. Rosenmund,* Ber. d. Deutsch. chem. Ges. Bd. 42. S. 4778 (1902).

p-Methoxyphenyl-äthylamin aus p-Methoxyphenyl-azetaldoxim.

6 *g* Oxim werden in 30 *cm*³ Alkohol und 30 *cm*³ Eisessig gelöst und 300 *g* 3%iges Natriumamalgam portionsweise hinzugefügt. Im Verlaufe der Operation scheidet sich Natriumazetat aus; man bringt es durch vorsichtigen Wasserzusatz in Lösung. Wenn alles Amalgam verbraucht ist, wird mit dem doppelten Volumen Wasser verdünnt, zweimal zur Entfernung von unverändertem Oxim ausgeäthert und mit starker Natronlauge die gebildete Base abgeschieden. Die wässerige Lösung wird nun erschöpfend mit Äther ausgeschüttelt, die vereinigten Auszüge mit Kaliumkarbonat getrocknet und dann eingeengt. Die zurückbleibende Base löst man in Azeton und versetzt unter Kühlung mit alkoholischer Salzsäure in geringem Überschuß. Dabei scheidet sich das salzsaure Salz der Base in rein weißen Schuppen vom Schmelzpunkt 205° ab. Um die freie Base zu gewinnen, löst man das salzsaure Salz in Wasser und fügt starke Natronlauge im Überschuß hinzu, wobei sich die Verbindung als farbloses, leichtes Öl auf der wässerigen Lösung sammelt. Sie destilliert bei 18 *mm* Druck zwischen 136—138°.

p-Oxyphenyl-äthylamin $HO . C_6H_4 . CH_2 . CH_2 . NH_2$.

3 *g* p-Methoxy-phenyl-äthylamin werden mit 8 *cm*³ starker, entfärbter Jodwasserstoffsäure 20 Minuten unter gleichzeitigem Durchleiten von Kohlensäure zum Sieden erhitzt. Dann destilliert man 1 bis 2 *cm*³ ab, um alles gebildete Jodmethyl zu entfernen, und läßt die farblose Lösung im Vakuum über Kalk verdunsten. Das jodwasserstoffsaure Salz des p-Oxyphenyl-äthylamin wird in schwach gelben, derben Nadeln erhalten. Zur Abscheidung der freien Base löst man das Salz in wenig warmem Wasser und fügt Ammoniak im Überschuß dazu. Das p-Oxyphenyl-äthylamin scheidet sich dann in weißen Blättchen oder Nadeln ab. Durch einmalige Kristallisation aus Benzol oder Xylol erhält man es in blendend weißen Nädelchen oder Blättchen vom Schmelzpunkt 160°.

Die auf die eine oder andere Art gewonnene Methoxybase spaltet man durch kurzes Kochen mit entfärbter Jodwasserstoffsäure. Das so erhaltene p-Oxyphenyläthylamin ist sofort völlig rein. Die Ausbeuten nach dieser Methode übertreffen die von *Barger* erhaltenen um das 2½—3fache.

Nach der Isolierung des p-Oxyphenyl-äthylamins aus Mutterkorn war noch der Träger der von *Kehrer* beobachteten Wirkung des Mutterkorns aufzusuchen, als welches das

4-β-Aminoäthyl-glyoxalin (β-Imidazyl-äthylamin)

von der Formel IV erkannt wurde.[1]) Es wurde aus Ergotinum dialysatum, das zuvor mit Tannin behandelt war, mit Silbernitrat und

---

[1]) *G. Barger* und *H. H. Dale*, Journ. Chem. Soc. Vol. 97. p. 2592 (1910); Zentralbl. f. Physiol. Bd. 24. S. 885 (1910).

Barytwasser ausgefällt, durch Zersetzung des Niederschlages mit verdünnter Schwefelsäure und Schwefelwasserstoff wieder freigemacht und dem Rückstand des neutralisierten Filtrats durch heißen Alkohol entzogen. Das Pikrat, $C_5H_9N_3(C_6H_3O_7N_3)_2$, kristallisiert in dunkelgelben, rhombischen Tafeln aus Wasser und schmilzt bei 234—235° unter Zersetzung. Die aktive Base ist schon im frischen Mutterkorn enthalten, doch nimmt ihre Menge durch irgend einen Gärungsprozeß zu.

Von den Synthesen des 4-β-Aminäthylglyoxalins[1]) sei folgende von *Pyman* angeführt. Aus Diaminoazeton und Kaliumrhodanid erhält man 2-Thiol-4-amino-methylglyoxalin (I), das durch verdünnte Salpetersäure entschwefelt wird, wobei gleichzeitig durch Einwirkung der entstehenden salpetrigen Säure Ersatz des . NH_2 durch OH stattfindet. In dem so erhaltenen 4-Oxymethylglyoxalin (II) kann das . OH durch . CN ersetzt werden, worauf das 4-Cyanmethylglyoxalin (III) zu 4-β-Aminoäthylglyoxalin (IV) reduziert wird.

```
    CH . NH\                    CH . NH\
    ||      >C.SH               ||      >CH
I   C------N//             II   C------N//
    |                           |
    CH2.NH2                     CH2.OH

    CH . NH2\                   CH . NH\
    ||      >CH                 ||      >CH
III C------N//             IV   C------N//
    |                           |
    CH2.CN                      CH2.CH2.NH2
```

Einige Homologe und Derivate des 4-β-Aminoäthylglyoxalins sind von *Windaus* und *Opitz*[2]) dargestellt worden.

Dem p-Oxyphenyl-äthylamin verwandte Basen können nach einer Methode von *Mannich* und *Jacobsohn*[3]) hergestellt werden. Sie besteht darin, daß man zunächst durch Reduktion von Aldoximen bzw. Ketoximen Basen vom Typus

$$(CH_3O) \;.\; C_6H_4 \;.\; CH_2 \;.\; CH(R) \;.\; NH_2$$
$$\text{bzw. } (CH_3O)_2 \;.\; C_6H_3 \;.\; CH_2 \;.\; CH(R) \;.\; NH_2$$

darstellt und diese dann durch kurzes Kochen mit starker Jodwasserstoffsäure in die entsprechenden Amine mit freien Phenolhydroxylen überführt.

---

[1]) *Windaus* und *Vogt*, Ber. d. Deutsch. chem. Ges. Bd. **40**. S. 3691 (1907). *F. L. Pyman*, Journ. Chem. Soc. Vol. **99**. p. 668 (1911).

[2]) *Windaus* und *Opitz*, Ber. d. Deutsch. chem. Ges. Bd. **44**. S. 1721 (1911).

[3]) *C. Mannich* und *W. Jacobsohn*, Ber. d. Deutsch. chem. Ges. Bd. **43**. S. 189 (1910).

Hordenin, p-Oxyphenyl-dimethyläthylamin, Dimethylaminoäthyl-p-oxybenzol

$$HO-C_6H_4-CH_2.CH_2.N(CH_3)_2.$$

Das Hordenin findet sich in den Gerstenkeimen, in denen es von *Léger* [1]) und fast gleichzeitig von *Gäbel* aufgefunden wurde. Veranlassung zu den Untersuchungen, die zu seiner Entdeckung führten, gab die Verwendung der Gerstenkeime im südlichen Frankreich und in einigen französischen Kolonien zur Bekämpfung von Diarrhöe, Dysenterie und Cholera und die daraufhin festgestellte Tatsache, daß Cholerakeime sich in einer Abkochung von Gerstenkeimen nicht entwickeln.

Durch Extraktion von Phoradendron flavescens - Pflanzen mit Wasser und Behandeln des Extraktes mit Natronlauge, Äther, Salzsäure, Soda, Äther und Oxalsäure wurde p-Oxyphenyl-äthylamin [2]) isoliert. Ebenso wurde dieses in Phoradendron villosum und Phoradendrum nachgewiesen.[3])

Darstellung.[4]) Nach *Gäbel* stellt man es in der Weise dar, daß man lufttrockenes Malz mit 96%igem Alkohol extrahiert, das Extrakt eindickt und nach dem Lösen in Wasser und Zusatz von Kaliumkarbonat oftmals mit Äther ausschüttelt. Die Ätherlösung hinterläßt beim Eindampfen das rohe Hordenin, das durch Umkristallisieren aus absolutem Äther sowie mit Hilfe von Tierkohle gereinigt wird.

Eigenschaften. Das Hordenin bildet weiße Kristalle vom Schmelzpunkt 117,5°, siedet unter 11 *mm* Druck bei 173—174° und ist eine tertiäre Base mit ausgesprochenem Phenolcharakter. Es liefert mit Säuren kristallisierte Salze (Sulfat, Chlorhydrat, Jodhydrat, Tartrat, Oxalat usw.). Es ist löslich in Wasser, Äther und Alkohol, schwerer löslich in Benzol und fast unlöslich in Petroläther.

Das Hordeninsulfat erhöht den Blutdruck und vermehrt die Harnausscheidung. Fortgesetzte Einnahme bewirkt Verstopfung. Es wirkt auch auf die Galle und ruft Erbrechen hervor. Das Hordeninsulfat ist ein gutes Mittel gegen folgende Krankheiten: Hypochlorhydrie, Asystolie, Diarrhöe in heißen Ländern, Säuglingsdiarrhöe und Dysenterie, kurz, es gibt überall dort gute Resultate, wo die Gerste mit Erfolg angewandt wurde. Auf die Herztätigkeit wirkt das Hordenin-

---

[1]) *Léger*, Comptes rendus de l'Acad. des sciences de Paris. T. **142**, p. 108 (1906). Chem.-Ztg. Jahrg. **30**. S. 1265 (1906), **33**. S. 614 (1909).

[2]) *A. C. Crawford* und *W. K. Watanabe*, Journ. of Biol. Chem. Vol. **19**. p. 303 (1914).

[3]) *A. C. Crawford* und *W. K. Watanabe*, Journ. of Biol. Chem. Vol. **24**. p. 169 (1916).

[4]) *Gäbel*, Arch. d. Pharm. Bd. **244**. S. 435 (1906).

sulfat nicht mit der Energie von Digitalis u. a., es hat den Vorzug einer weit geringeren Giftigkeit. Die gefährliche Dosis ist beim Menschen etwa 60 *g* per os und 20 *g* bei Injektionen.[1])

Abbau des Hordenins. Durch Methylieren mit Dimethylsulfat und darauffolgende Oxydation in alkalischer Lösung mit Kaliumpermanganat wurde das Hordenin in Anissäure übergeführt. Mit Hilfe der *Hofmann*schen Abbaumethode (Methylieren mit Jodmethyl, Zerlegen des Jodmethylates mit Silberoxyd und darauffolgende trockene Destillation) wurde aus dem Hordenin Trimethylamin erhalten. Aus diesen Versuchen ging mit hoher Wahrscheinlichkeit die oben angeführte Formel des Hordenins hervor, die durch die Synthese volle Bestätigung fand.

Mit Hilfe der entsprechenden Säurechloride kann man aus Hordenin acetylierte, cinnamylierte Verbindungen erhalten, die alle gut kristallisieren und kristallisierte Chlorhydrate liefern.

Synthesen des Hordenins. 1. Die auf S. 71 geschilderte Darstellung des p-Methoxyphenyläthylamins nach *Rosenmund* bildete zusammen mit dem Nachweis, daß diese Verbindung durch Jodwasserstoff glatt entmethyliert wird, die Grundlage für die Weiterführung der Synthese bis zum Hordenin.[2]) Die praktische Durchführung der Synthese bereitete erhebliche Schwierigkeiten, die in der Methylierung des p-Methoxyphenyl-äthylamins lagen. Selbst bei Anwendung der berechneten Menge Jodmethyl geht die Methylierung zum größten Teil bis zur quartären Base vor sich, aus der sich auf keine Weise die tertiäre Base gewinnen läßt, denn jeder Eingriff bewirkt weitgehenden Abbau des Moleküls. Die vom quartären Salz abgetrennten flüssigen Anteile stellen ein Gemisch von primärer, sekundärer und tertiärer Base dar. Letztere ist der Methyläther des Hordenins. Die Reinabscheidung dieser Verbindung gelingt dadurch, daß das Gemenge mit Essigsäureanhydrid erhitzt wird, wodurch die primären und sekundären Ammoniumverbindungen acetyliert werden und ihren Basencharakter verlieren. Der unveränderte Hordeninmethyläther ist dann leicht zu isolieren. Aus ihm entsteht durch Behandlung mit Jodwasserstoff das Hordenin. Für die Darstellung des Hordenins käme die Methode jedoch erst dann in Betracht, wenn es gelänge, die Methylierung der primären Base zur tertiären in befriedigender Weise durchzuführen.

2. *Barger* konnte Hordenin aus Phenyläthylalkohol darstellen, indem er das aus diesem mit Phosphorpentachlorid gewonnene α-Chlor-β-phenyläthan mit Dimethylamin zu α-Dimethylamino-β-phenyläthan umsetzte, letzteres nitrierte und schließlich die Nitrogruppe durch Hydroxyl ersetzte.[3])

---

[1]) *J. Sabrazès* und *G. Guérire*, Compt. rend. de l'Acad. des sciences. T. **147**. p. 1076 (1908).

[2]) *K. W. Rosenmund*, Ber. d. Deutsch. chem. Ges. Bd. **43**. S. 306 (1910).

[3]) *G. Barger*, Journ. Chem. Soc. Vol. **95**. p. 2193 (1909).

3. Der nachstehend beschriebene[1]) einfache und naheliegende Weg bedeutet eine allgemeine Synthese der Oxyphenyl-äthylamin-Basen.

Das neue Verfahren verläuft im Sinne der nachstehenden Reaktionsfolge:

1. $CH_3O.C_6H_4.CO.CH_2.Cl \rightarrow$ 2. $CH_3O.C_6H_4.CO.CH_2.N(CH_3)_2$
$\rightarrow$ 3. $HO.C_6H_4.CO.CH_2.N(CH_3)_2$ $\rightarrow$ 4. $HO.C_6H_4.CH_2.CH_2.N(CH^3)_2$

Chlormethyl-anisyl-keton (1), dargestellt nach der Methode von *Kunckell* und *Johannsen*[2]), wird mit Dimethylamin in das Aminoketon (2) übergeführt und nach Abspaltung der Methylgruppe mit Jodwasserstoffsäure vom spez. Gewicht 1,7 (vgl. Reaktionsschema 3) durch Erhitzen mit Jodwasserstoffsäure vom spez. Gewicht 1,96 und Phosphor unter Druck zu Hordenin (4) reduziert.

p-Chlormethylanisylketon $C_6H_4\langle{}^{OCH_3}_{CO\,.\,CH_2Cl}$

15 *g* Anisol und 22,5 *g* Chloracetylchlorid werden mit Schwefelkohlenstoff verdünnt und hierzu 22,5 *g* pulverisiertes Aluminiumchlorid gegeben. Bald teilt sich die Flüssigkeit in zwei Schichten, die obere rotgelb gefärbt, die untere dunkelrot. Die dunkelrote dickflüssige Masse mit Wasser zersetzt, hinterläßt eine graue, bröckliche Masse, aus der durch Umkristallisieren mit Alkohol zentimeterlange, weiße Nadeln vom Fp. 102° erhalten werden. Bei der Oxydation dieser Verbindung mit Permanganat bildet sich Anissäure (Fp. 184°).

p-Methoxyphenyl-dimethylaminomethyl-keton,
$CH_3 . O . C_6H_4 . CO . CH_2 . N(CH_3)_2$.

12 *g* p-Chlormethyl-anisyl-keton, dargestellt nach vorstehender Methode von *Kunckell* und *Johannsen*, und 20 *g* einer 33%igen alkoholischen Dimethylamin-Lösung werden in einem geschlossenen Gefäß bis zur Lösung, welche in der Regel nach wenigen Minuten unter Selbsterwärmung eintritt, geschüttelt, 24 Stunden sich selbst überlassen, alsdann in offener Schale zwecks Entfernung des überschüssigen Dimethylamins 24 Stunden im Vakuum bei Zimmertemperatur abgedunstet, mit Wasser verdünnt, mit stark verdünnter und entfärbter Jodwasserstoffsäure angesäuert, filtriert, mit Blutkohle geschüttelt und auf dem Wasserbade zur Sirupdicke eingedampft. Die so erhaltene Masse erstarrt beim Erkalten kristallinisch und ergibt nach dem Abpressen und Umkristallisieren aus Wasser farblose Kristallprismen vom Fp. 150°. Sie stellen das jodwasserstoffsaure Salz der obigen Base dar. Ausbeute 62% der Theorie.

---

[1]) *H. Voswinckel*, Ber. d. Deutsch. chem. Ges. Bd. 45. S. 1004 (1912).

[2]) *F. Kunckell* und *F. Johannsen*, Ber. d. Deutsch. chem. Ges. Bd. 30. S. 1714 (1897).

Die freie Base, durch Alkali abgeschieden, ist ein farbloses Öl, welches in einer Kältemischung erstarrt und dann gegen 30° schmilzt.

p-Oxyphenyl-dimethylaminomethyl-keton.
$HO . C_6H_4 . CO . CH_2 . N(CH_3)_2$.

5 *g* p-Methoxyphenyl-dimethylaminomethyl-keton-Jodhydrat, 10 *cm*³ Jodwasserstoffsäure (1,7) und 1 *g* Phosphor werden eine halbe Stunde lang in offenem Kolben in gelindem Sieden erhalten, alsdann die Jodwasserstoffsäure größtenteils abdestilliert, der beim Erkalten zu einer schneeweißen Kristallmasse erstarrende Rückstand in Wasser aufgenommen, mit Blutkohle behandelt, filtriert und zur Sirupdicke eingedampft. Die beim Erkalten kristallinisch erstarrende Flüssigkeit wird abgepreßt, nochmals aus Wasser und sodann nach sorgfältigem Trocknen aus Azeton-Äther unter Zusatz von einigen Tropfen absolutem Alkohol umkristallisiert. Man erhält das Jodhydrat der obigen Base in feinen weißen Nädelchen vom Fp. 176°. Ausbeute annähernd 100% der Theorie.

Die freie Base scheidet sich auf Zusatz von Alkalien aus der wässerigen Lösung nicht ab und läßt sich ihr auch durch Äther nicht entziehen. Die Lösung ihres jodwasserstoffsauren Salzes wird daher mit frischgefälltem Silberoxyd geschüttelt, filtriert, mit Schwefelwasserstoff behandelt und zur Kristallisation eingedampft. Man erhält so ein gelbliches Kristallpulver, welches aus Äther (in dem es schwer löslich ist) + Ligroin umkristallisiert, farblose Prismen vom Fp. 142° ergibt.

[p-Oxyphenyl-äthyl]-dimethyl-amin (Hordenin).
$HO . C_6H_4 . CH_2 . CH_2 . N(CH_3)_2$.

5 *g* p-Oxyphenyl-dimethylaminomethyl-keton-Jodhydrat, 10 *cm*³ Jodwasserstoffsäure vom spez. Gewicht 1,96 und 1 *g* Phosphor werden im geschlossenen Rohr 6 Stunden auf 125° erwärmt. Nach Abdestillieren von etwa ²/₃ und Entfernen des Restes der überschüssigen Jodwasserstoffsäure durch Abdampfen auf dem Wasserbade wird mit Wasser verdünnt, mit Soda stark alkalisch gemacht, mit Blutkohle behandelt und mit Äther ausgezogen. Nach Abdunsten des Äthers hinterbleibt ein alsbald erstarrendes Öl, welches aus Benzol-Ligroin umkristallisiert, in Übereinstimmung mit dem natürlichen Hordenin den Fp. 118° zeigt. Es reduziert die ammoniakalische Silberlösung und gibt mit *Millons* Reagens die rote, mit Phenolphthalein die violette, für das Hordenin charakteristische Färbung. Durch kurzes Schütteln mit Jodmethyl geht es in das Jodmethylat vom Fp. 228—229° (in Übereinstimmung mit *Rosenmund* [1]) über. Ausbeute etwa 10% der Theorie.

4. *F. Ehrlich* und *P. Pistschimuka* [2]) beschreiben eine sehr einfache Synthese des Hordenins, die vom Tyrosol, dem p-Oxy-phenyl-

---

[1]) *K. Rosenmund*, loc. cit.
[2]) *F. Ehrlich* und *P. Pistschimuka*, Ber. d. Deutsch. chem. Ges. Bd. 45. 2428 (1912).

äthylalkohol, ausgeht. Diese aus Tyrosin in beliebigen Mengen durch Hefegärung nach *F. Ehrlich* [1]) leicht zugängliche Substanz läßt sich mit Salzsäure fast quantitativ in das p-Oxy-phenyläthylchlorid überführen, das, mit Dimethylamin behandelt, ebenfalls glatt Hordenin liefert. Die Synthese, die sich sehr gut für die präparative Gewinnung des Hordenins eignet, verläuft also nach folgendem Schema:

$$HO.C_6H_4.CH_2.CH(NH_2).COOH \longrightarrow HO.C_6H_4.CH_2.CH_2.OH$$

$$\longrightarrow HO.C_6H_4.CH_2.CH_2.Cl \longrightarrow HO.C_6H_4.CH_2.CH_2.N(CH_3)_2$$

Dieser Reaktionsverlauf hat auch biochemisches Interesse, da es wohl möglich ist, daß die Bildung des Hordenins in den Gerstenkeimlingen aus dem Tyrosin analog über das Tyrosol als Zwischenstufe erfolgt.

Hordenin aus Tyrosol.

p-Oxy-phenäthylchlorid aus Tyrosol. 3 *g* Tyrosol werden in einem Schließrohr mit 30 cm^3 rauchender Salzsäure (spez. Gewicht 1,19) eingeschmolzen und das Gemisch 3 Stunden auf 100° erhitzt. In dieser Zeit scheidet sich aus der salzsauren Flüssigkeit ein dunkelbraunes, in Wasser unlösliches Öl ab, das nach Verdünnen der Salzsäure mit Wasser und Äther ausgeschüttelt wird. Der mit geglühtem Natriumsulfat getrocknete Ätherextrakt hinterläßt beim Verdunsten des Äthers einen öligen Rückstand, der bei der Destillation unter 20 *mm* Druck bis fast auf den letzten Tropfen bei 157° als gelbliche Flüssigkeit übergeht. In dem Fraktionskolben bleiben nur geringe Mengen eines braunen Harzes zurück. Das auf diese Weise erhaltene Chlorid wird rein in einer Ausbeute von 3 *g* (d. i. 88% der Theorie) gewonnen. Es ist in Wasser unlöslich, löst sich dagegen leicht in Alkohol, Äther und Alkalilauge, aus der es bei baldigem Zusatz von Säure unverändert wieder abzuscheiden ist.

Hordenin: 3 *g* p-Oxy-phenäthylchlorid werden in einem Einschlußrohr mit einem Überschuß der berechneten Menge 33%iger alkoholischer Dimethylamin-Lösung 3 Stunden auf 100° erhitzt. Die dann nach Verdampfen des Alkohols und Amins verbleibende kristallinische Masse wird in wenig Wasser aufgenommen, mit einem Überschuß von Natriumkarbonat versetzt und im Extraktionsapparat erschöpfend mit Äther ausgezogen. Beim Verdampfen des Äthers bleibt die freie Base fast farblos zurück und läßt sich durch Umkristallisieren aus Wasser mit Tierkohle vollständig reinigen. Bei Aufarbeitung der Mutterlaugen werden im ganzen 3 *g* Hordenin gewonnen, d. i. 95% der theoretischen Ausbeute. Das Hordenin kristallisiert aus Wasser, in dem es sich

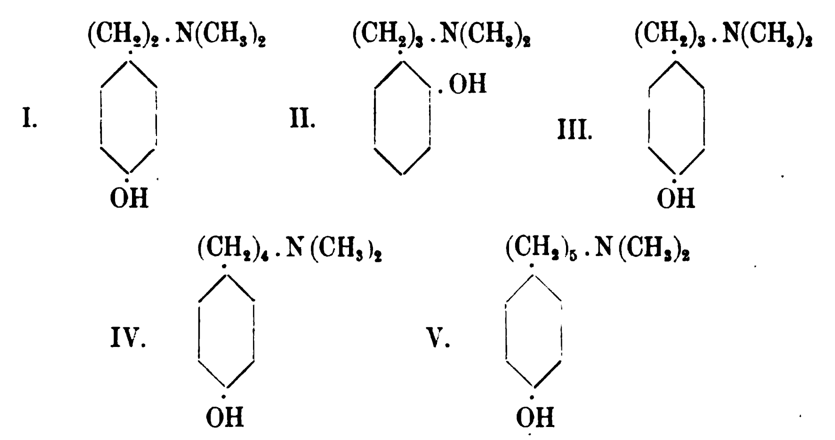
---

[1]) *F. Ehrlich*, Ber. d. Deutsch. chem. Ges. Bd. 44. S. 139 (1911).

ziemlich schwer löst, in feinen, weißen Nädelchen und schmilzt bei 118° übereinstimmend mit den aus Gerstenkeimen hergestellten Präparaten. Es ist leicht löslich in Äther, Alkohol und Chloroform und rötet Phenolphthalein-Lösung.

Höher molekulare Phenolbasen.

J. v. Braun und *H. Deutsch*[1]) haben das Material, das ihre Untersuchungen auf fettaromatischem Gebiet in den letzten drei Jahren geliefert haben, benützt, um mit seiner Hilfe höhermolekulare Phenolbasen aufzubauen, und zwar haben sie zunächst versucht, Verbindungen vom Typus des Hordenins (I) herzustellen, in welchen die $N(CH_3)_2$-Gruppen weiter als im Hordenin vom Benzolkern entfernt sind. Das ist *J. v. Braun* und *H. Deutsch* für die vier folgenden Basen gelungen: 1. das o-Oxyphenyl-propyl-dimethylamin (II), 2. das isomere p-Oxyphenyl-propyl-dimethylamin (III), 3. das p-Oxyphenyl-butyl-dimethylamin(IV) und 4. das p-Oxyphenyl-amyl-dimethylamin(V).



Die pharmakologische Untersuchung dieser Verbindungen, die *Heinz* ausführte, hat ein sehr überraschendes Resultat zutage gefördert. Es zeigte sich, daß die Verbindungen III, IV und V im Organismus eine Wirksamkeit entfalten, die der des Hordenins genau entgegengesetzt ist. Sie wirken blutdrucksenkend, und zwar nimmt die Wirksamkeit mit zunehmender Länge der Seitenkette nicht ab, sondern zu; qualitativ schließt sich ihnen auch die Verbindung II an, nur ist ihre blutdrucksenkende Wirkung eine recht schwache.

Die Synthese der Phenolbasen III, IV und V führten die Autoren auf ähnlichem Wege aus, wie ihn *Barger* bei der Synthese des Hordenins einschlug: die drei Phenylalkylchloride $C_6H_5 . (CH_2)x . Cl$ mit $x = 3,4$ und 5 wurden in vorsichtiger Weise nitriert, die Nitrochlorverbindungen

[1]) *J. v. Braun* und *H. Deutsch*, Ber. **45**. 2504 (1912).

$NO_2 . C_6H_4 . (CH_2)x . Cl$ mit Dimethylamin umgesetzt, die Nitrobasen $NO_2 . C_6H_4 . (CH_2)x . N(CH_3)_2$ reduziert und endlich in den Diaminen $NH_2 . C_6H_4 . (CH_2)x . N(CH_3)_2$ die Aminogruppe durch Hydroxyl ersetzt.

Wir greifen für die nähere Schilderung als Beispiel heraus die Synthese des Homotyrosols und der Base III, des Homohordenins.

Darstellung von Homotyrosol $HO . C_6H_4 . (CH_2)_3 . OH$ und Homohordenin (III).

p-Nitrophenyl-propylchlorid, $NO_2 . C_6H_4 . (CH_2)_3 . Cl$. Wird γ-Phenyl-propylchlorid, $C_6H_5 . (CH_2)_3 . Cl$, nitriert, so läßt sich der so gut wie quantitative Eintritt einer einzigen Nitrogruppe, und zwar ausschließlich in p-Stellung erzielen, wenn man 1. die Salpetersäure nicht konzentrierter als vom spez. Gewicht 1,5 wählt und 2. mit der Temperatur nicht über —10° heraufgeht. Man läßt am besten das Chlorid eintropfen und nimmt zur Nitrierung jedesmal nur Portionen von 10—15 *g* Chlorid. Auf Zusatz von Wasser scheidet sich ein hellgelbes Öl ab, das auch bei längerem Abkühlen nicht erstarrt; nach dem Trocknen über Chlorkalzium destilliert es unter 15 *mm* der Hauptmenge nach bei 176—180°; bis 185° kommt ein kleiner Nachlauf, und es hinterbleibt im Destillierkolben ein geringer dunkler Rückstand; das Übergegangene, dessen Menge etwas über 90% der Theorie entspricht, hinterläßt bei nochmaligem Destillieren denselben geringen dunklen Rückstand, so daß offenbar die Destillation unter geringfügiger Zersetzung vor sich geht, wodurch auch das Siedeintervall von 10° erklärt wird.

p-γ-Chlorpropyl-anilin, $NH_2 . C_6H_4 . (CH_2)_3 . Cl$. Rein läßt sich das Chlorpropyl-anilin erhalten, wenn man die Nitroverbindung in die Lösung der 4fachen Menge Zinnchlorür in der 10fachen Menge konz. Salzsäure einträgt und so lange auf dem Wasserbad erwärmt, bis klare Lösung stattgefunden hat, was je nach der Menge 15 Minuten bis 1 Stunde erfordert. Die unter guter Kühlung mit überschüssiger Natronlauge freigemachte Base wird in Äther aufgenommen, kurze Zeit mit Kaliumcarbonat getrocknet und der Äther bei niedriger Temperatur abdestilliert; das zurückbleibende, braun gefärbte und kampferartig riechende Öl erweist sich dann als einheitlich. Chlorhydrat, farbloser Kristallbrei, der nach dem Trocknen bei 174° schmilzt.

p-Oxyphenyl-propylchlorid, $OH . C_6H_4 . (CH_2)_3 . Cl$. Man kann zu dem Produkt in der bekannten Weise gelangen, wenn man die schwefelsaure Lösung der Chlorpropyl-Base mit Natriumnitrit versetzt und kurze Zeit kocht: die zuerst rotgelb gefärbte Flüssigkeit wird schnell unter Stickstoffabspaltung farblos und scheidet ein

dunkles Öl ab, das mit Wasserdämpfen ungemein schwer flüchtig ist. Nach dem Trocknen destilliert es unter 8 *mm* bei 151—153°, einen dunklen, harzigen Rückstand hinterlassend, als schwach gelb gefärbte Flüssigkeit über in einer Ausbeute von 50%.

p-Oxyphenyl-propylalkohol (Homotyrosol), $OH . C_6H_4 . (CH_2)_3 . OH$. Man erhält die gechlorte Verbindung 4 Stunden lang mit der doppelten Gewichtsmenge Natriumacetat und der dreifachen Menge Eisessig im gelinden Sieden, löst das auf Zusatz von Wasser abgeschiedene, bräunliche, halogenfreie Öl in Alkali, erwärmt 4 Stunden auf dem Wasserbade, filtriert die braune Flüssigkeit von Spuren von Ungelöstem, macht schwach sauer, filtriert die nunmehr hellgelbe Flüssigkeit wiederum von Spuren von Harz, übersättigt mit Natriumcarbonat und extrahiert erschöpfend mit Äther. Nach dem Verdunsten des letzteren hinterbleibt ein Öl, das sehr bald fest wird, nach dem Aufstreichen auf Ton eine schneeweiße Kristallmasse darstellt und wie das Tyrosol durch Zusatz von Petroläther zur ätherischen Lösung in eisblumenartigen Kristallen erhalten werden kann. Schmelzpunkt bei 55°.

Im Gegensatz zum Tyrosol besitzt das Homotyrosol nur ganz schwach bitteren Geschmack und scheidet aus ammoniakalischer Silberlösung Silber ab, während es auf *Fehling*sche Lösung ohne Wirkung ist. Physiologisch ist es nach Versuchen von *Heinz* ziemlich indifferent; nur in größerer Dosis ruft es eine vorübergehende Blutdrucksenkung hervor.

p-Nitrophenyl-propyl-dimethylamin,

$$NO_2 . C_6H_4 . (CH_2)_3 . N(CH_3)_2,$$

kann auf 2 Weisen gewonnen werden: 1. durch vorsichtige Nitrierung des Phenyl-propyl-dimethylamins, $C_6H_5 . (CH_2)_3 . N(CH_3)_2$ oder 2. durch mehrstündiges Erwärmen von p-Nitrophenyl-propyl-chlorid mit etwas überschüssigem alkoholischen Dimethylamin im Rohr auf 100°. In beiden Fällen resultiert dasselbe Produkt, nur ist es, wenn Phenyl-propyl-dimethylamin nitriert wird, in der Regel durch eine höher siedende Beimengung (wahrscheinlich die Dinitrobase) etwas verunreinigt; bei Anwendung von Nitrophenyl-propylchlorid beträgt die Ausbeute rund 80%. Das Nitrophenyl-propyldimethylamin siedet ohne Anzeichen einer Zersetzung bei 168—170° unter 12 *mm*, bei 188—191° unter 22 *mm* und stellt eine gelbe, mit Wasser nicht mischbare Flüssigkeit von schwach basischem Geruch dar.

p-Aminophenyl-propyl-dimethylamin,

$$NH_2 . C_6H_4 . (CH_2)_3 . N(CH_3)_2.$$

Arbeitet man mit Zinnchlorür, so läßt sich das primär-tertiäre Diamin sehr leicht in reiner Form fassen, und es ist zur Erzielung guter Ausbeuten (bis zu 85%) notwendig, die saure Lösung gut mit Alkali zu übersättigen, da die neue Verbindung sich im Gegensatz zur Nitrobase leicht in Wasser löst. Im Gegensatz zur Nitro-

base ist sie auch nicht ganz ohne Zersetzung flüchtig und destilliert auch nach sehr sorgfältigem Trocknen in einem größeren Intervall: man findet 150—155° unter 10 *mm* und 155—160° unter 12 *mm*, also etwas höher als für die isomere o-Aminoverbindung (151° unter 15 *mm*).

Das Amino-phenyl-propyl-dimethylamin stellt eine farblose, leicht bewegliche Flüssigkeit von stark basischem, unangenehmem Geruch dar.

Homohordenin, $OH . C_6H_4 . (CH_2)_3 . N(CH_3)_2$. Das in üblicher Weise bei Gegenwart von Schwefelsäure diazotierte Aminophenyl-propyl-dimethylamin liefert eine rote Lösung, aus der sich beim Erkalten — im Gegensatz zum Hordenin — kein Sulfat der Phenolbase abscheidet. Die Lösung bleibt auch klar, wenn man mit Alkali neutralisiert, und trübt sich auch nicht merklich, wenn sie mit Soda übersättigt wird.

Zieht man nunmehr erschöpfend mit Äther aus, so erhält man in einer Ausbeute von rund 50% ein rötliches Öl, das unter 17 *mm* um 150° herum fast ohne Rückstand übergeht, in der Zusammensetzung dem Homohordenin sehr nahe kommt, aber nur sehr langsam und unvollständig beim Stehen und starken Abkühlen fest wird. Die Beimengung, die das Kristallisieren des Homohordenins verhindert, kann man am besten dadurch entfernen, daß man die sodaalkalische Lösung zunächst einmal mit Äther auszieht, wobei im wesentlichen nur Verunreinigungen und wenig Phenolbasen aufgenommen werden. Die folgenden Auszüge hinterlassen dann ein viel schneller und vollständiger erstarrendes Öl; nach dem Aufstreichen auf Ton erhält man die Verbindung als gelbliche Kristallmasse, die sich in diesem schon recht reinen Zustande nur schwer in Äther löst und durch Behandeln mit Tierkohle in ätherischer Lösung und Zusatz von Petroläther in Form derber, farbloser Kristalle vom Schmelzpunkt 105—106° gewonnen wird.

Das Homohordenin ist leicht löslich in Alkohol und Essigester, in ganz reinem Zustande löst es sich genau so wie in Äther auch in Wasser schwer auf; in beiden Lösungsmitteln wird die Löslichkeit durch Gegenwart von Verunreinigungen stark erhöht.

Im Organismus bewirkt das Homohordenin starke Blutdrucksenkung; die tödliche Dosis beim Kaninchen beträgt 0,1 *g*, während sie beim Hordenin 0,25 *g* ist.

Ephedrin und Pseudoephedrin.
1 - Phenyl - 2 - methylaminopropan - 1 - Ol.

$$\underset{OH}{C_6H_5 . CH} — \underset{NH . CH_3}{. CH} . CH_3$$

Ephedrin und Pseudoephedrin sind zwei in Ephedra vulgaris vorkommende und mydriatisch wirkende Basen und als optisch isomere 1-Phenyl-2-methylaminopropan-1-ol anzusprechen.

Im Jahre 1887 wurde von *Nagai* [1]) aus Ephedra vulgaris var. helvetica ein kristallisiertes Alkaloid abgeschieden, welches von ihm Ephedrin genannt wurde. *E. Merck* [2]) untersuchte diese Base später und bestimmte ihre Zusammensetzung.

Ephedrin ist eine weiße, kristallinische Masse, welche bei etwa 225° unter Zersetzung siedet und von Alkohol, Äther und Wasser — von letzterem unter Hydratbildung — gelöst wird. Mit salpetriger Säure entsteht ein in langen Nadeln kristallisiertes Nitrosamin. Mit Jodalkylen tritt Ephedrin zu Jodalkylaten zusammen. Das Hydrochlorid schmilzt bei 218—219°, das Platinsalz kristallisiert in Nadeln, welche bei 183—184° schmelzen, das Goldsalz bildet gelbe Nadeln vom Schmelzpunkt 128—131°.

Ephedrin wurde von *Miura* pharmakologisch geprüft. Beim Einträufeln der Ephedrinlösung ins Auge entwickelt sich eine bedeutende Mydriasis, die aber erst bei Verwendung einer 10%igen Lösung therapeutisch verwertbar ist. Nach Instillation von 1—2 Tropfen dieser Lösung tritt in 40—60 Minuten Pupillenerweiterung ein, die 5—20 Stunden anhält. Die Akkommodation wird hierbei gar nicht oder doch nur in minimalem Maße gelähmt. *Miura* glaubt deshalb im Ephedrin einen wirksamen und billigen Ersatz für das Homatropin gefunden zu haben. Nach weiteren Versuchen kommt die mydriatische Wirkung auch nach subkutaner Injektion des Ephedrinhydrochlorids zur Geltung. Atropin bringt nach Eintritt der maximalen Ephedrinwirkung keine weitere Dilatation zustande. Eine auffällige Verstärkung der mydriatischen Wirkung sah *Geppert* nach Zusatz von 0,1% Homatropin zur 10%igen Ephedrinlösung. In der Kombination von Ephedrin und Homatropin, dem sogenannten **Mydrin,** liegt ein Mittel vor, das rasch ziemlich beträchtliche Mydriasis erzeugt, deren Spuren nach wenigen Stunden wieder völlig verschwunden sind. Das von *E. Merck* hergestellte Mydrin ist ein weißes, in Wasser lösliches Pulver, das in 10%iger Lösung ordiniert wird und sich als ein wertvolles Mydriatikum für die Sprechstunde erwiesen hat.[3])

Aus einer ungenannten Art derselben Gattung Ephedra gelang es *E. Merck*, eine zweite Base zu isolieren, welche Pseudoephedrin genannt wurde.

Zur Isolierung [4]) der Base wird das Kraut der Pflanze mit Alkohol ausgezogen, das Lösungsmittel abdestilliert, der Extrakt mit Ammoniak versetzt und mit Chloroform ausgezogen. Das nach dem Abdestillieren des letzteren zurückbleibende Pseudoephedrin wird in das salzsaure Salz übergeführt und dieses durch mehrmaliges Um-

---

[1]) *Nagai*, Berliner klin. Wochenschr. 1887, Nr. 38.

[2]) *E. Merck*, Chem. Zentralbl. **1894**. I. S. 470. *Guareschi*, Einführung in das Studium der Alkaloide. **1896**. S. 479.

[3]) *E. Mercks* Jahresbericht. XXX. Jahrgang, S. 45 (1917).

[4]) *Ladenburg* und *Oelschlägel*, Ber. d. Deutsch. chem. Ges. Bd. **22**. S. 1823 (1889).

kristallisieren aus Ätheralkohol gereinigt. Aus der Lösung des Salzes wird die Base mit Soda als käsiger Niederschlag ausgefällt, der, in Äther aufgenommen, beim langsamen Verdunsten das Pseudoephedrin in schönen, bei 114—115° schmelzenden Kristallen zurückläßt, welche einen schwachen, aber sehr angenehmen Geruch besitzen. Es ist in Alkohol und Äther leicht, in kaltem Wasser schwer, in heißem etwas leichter löslich.

Das Pikrat, das Perjodid, die Jodcadmium- und Jodwismutsalze sind ölig. Das Platinsalz bleibt beim Eindampfen als Öl zurück, welches von Wasser zersetzt wird. Das Quecksilberchloriddoppelsalz ist sehr leicht löslich. Hydrochlorid, $C_{10}H_{15}NO \cdot HCl$, kristallisiert aus Ätheralkohol in farblosen, feinen Nadeln, die bei 176° schmelzen. Es ist in Alkohol und Wasser sehr leicht löslich.

Umwandlung des Ephedrins in Pseudoephedrin.[1])

H. Emde verfährt zur Umlagerung des Ephedrins in Pseudoephedrin folgendermaßen. 10 *g* salzsaures Ephedrin werden mit 100 *g* 25%iger Salzsäure 24 Stunden in einer *Volhard*schen Röhre im Wasserbad erhitzt, die Reaktionsflüssigkeit zur Trockne eingedampft, der kristallinische Rückstand nach dem Zerreiben mit Azeton ausgewaschen und die in Azeton unlösliche Masse, ein Gemisch aus Ephedrin- und Pseudoephedrinchlorhydrat, in der eben hinreichenden Menge heißen 96%igen Alkohols gelöst. Beim Erkalten der Lösung kristallisiert das unverändert gebliebene Ephedrinchlorhydrat aus, die alkoholische Mutterlauge bringt man zur Trockne, löst den Rückstand in wenig Wasser, setzt überschüssige, gesättigte Sodalösung hinzu und kristallisiert das abgeschiedene, allmählich erstarrende Pseudoephedrin aus Äther um.

Dieses durch Umlagerung erhaltene Pseudoephedrin, Schmelzpunkt 117,5°, $[\alpha]D^{20} = 51{,}24°$ (0,1250 *g* gelöst in absolutem Alkohol zu 20,0670 *g*) ist identisch mit der natürlichen Base.

Nach *K. Schwantke* kristallisiert das natürliche wie das synthetische Pseudoephedrin in rhombischen Tafeln, a:b:c = 0,84142:1:1,8563 bzw. 0,84492:1:1,8598.

E. Schmidt und *F. W. Calließ* [2]) machten am Ephedrin und Pseudoephedrin folgende Beobachtungen: Gegen Bariumhydroxyd ist Ephedrin bei höherer Temperatur beständig, d. h. es wird weder inaktiviert, noch zu Pseudoephedrin umgelagert, während Pseudoephedrin unter den gleichen Versuchsbedingungen in Ephedrin übergeht. Das gleiche Verhalten zeigten Ephedrin und Pseudoephedrin auch gegen

[1]) *E. Schmidt,* Arch. d. Pharm. Bd. **244**. S. 239 (1906). *H. Emde,* Arch. d. Pharm. Bd. **244**. S. 241 (1906).

[2]) *E. Schmidt,* Arch. d. Pharm. Bd. **250**. S. 154 (1912).

alkoholische Kalilauge. Dagegen wickelt sich der Reaktionsverlauf im entgegengesetzten Sinne unter dem Einfluß der konzentrierten Schwefelsäure ab, indem hierdurch das Ephedrin — anscheinend vollständig — in Pseudoephedrin verwandelt wird. Durch Essigsäureanhydrid und salpetrige Säure wird das Ephedrin ebenfalls in Pseudoephedrin verwandelt, während das Pseudoephedrin hierbei unverändert bleibt.

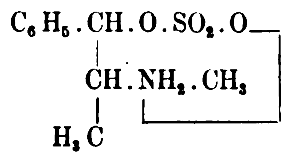
Verhalten des Ephedrins und Pseudoephedrins gegen Oxydationsmittel.[1]) Ephedrin und Pseudoephedrin werden in alkalischer Lösung durch Ferricyankalium oder 1%ige Kaliumpermanganatlösung bei gewöhnlicher Temperatur in Benzaldehyd, Methylamin und Ammoniak zerlegt. Wird das Reaktionsprodukt ohne vorherige Behandlung mit Salzsäure direkt in Äther aufgenommen und die ätherische Lösung verdunstet, so scheidet sich Benzalephedrin, $C_{17}H_{19}ON$, aus; farb- und geruchlose Nadeln, Schmelzpunkt 72—73°, unlöslich in Wasser und verdünntem Ammoniak, leicht löslich in Alkohol, Äther und verdünnter Salzsäure, zerfällt in salzsaurer Lösung langsam in der Kälte, rasch beim Erwärmen in seine Komponenten.

Die Bildung von Benzalephedrin und Benzalpseudoephedrin vollzieht sich auch beim Versetzen der alkalischen Lösung der Alkaloide mit Chlor- oder Bromwasser in solcher Menge, daß das Gemisch noch alkalisch reagiert. Jodjodkaliumlösung reagiert auf eine alkalische Ephedrinlösung bei gewöhnlicher Temperatur unter Bildung von Benzaldehyd, Benzalephedrin und Jodoform. Als weiteres Reaktionsprodukt findet man bei der Einwirkung der Halogene auf die alkalische Ephedrinlösung Benzoesäure oder Methylamin. Das Pseudoephedrin verhält sich den Halogenen gegenüber ganz wie das Ephedrin. Benzalpseudoephedrin, $C_{17}H_{19}ON$, Tafeln oder Blättchen aus Alkohol, Fp. 65°, unlöslich in Wasser, leicht löslich in Alkohol, Äther und verdünnter Salzsäure, wird beim Erwärmen mit Salzsäure in die Komponenten zerlegt. $(C_{17}H_{19}ON \cdot HCl)_2 PtCl_4$, rotgelbes lockeres Pulver.

Diese beiden Benzalverbindungen, welche auch aus den Komponenten direkt erhältlich sind, dürften folgende Konstitution: $C_6H_5 \cdot$ $\cdot CHOH \cdot CH(NH \cdot CH_3) \cdot CH{:}CH \cdot C_6H_5$, besitzen.

Verhalten des Ephedrins und Pseudoephedrins gegen konzentrierte Schwefelsäure. Wird Ephedrin und Pseudoephedrinhydrochlorid unter Kühlung in der fünffachen Menge reiner, konzentrierter Schwefelsäure gelöst, die Lösung nach 15 Minuten unter Kühlung mit Wasser verdünnt, die Schwefelsäure quantitativ durch Barytwasser ausgefällt und das Filtrat bei sehr mäßiger Wärme eingedampft, so erhält man in beiden Fällen die gleiche Verbindung $C_{10}H_{15}ON \cdot SO_3$, in welcher ein betainartiger Körper vorliegen dürfte.

[1]) *E. Schmidt*, Arch. d. Pharm. Bd. 252. S. 89 (1914).



Farblose, säulen- oder tafelförmige Kristalle, mäßig löslich in kaltem Wasser mit kaum wahrnehmbarer saurer Reaktion, sehr schwer löslich in Alkohol, Schmelzpunkt 244°, $[\alpha]D = + 109{,}02^0$ (0,6753 *g* gelöst in 25 *cm*³ Wasser), beständig in der Kälte gegen Barytwasser, wird durch siedende, verdünnte Salzsäure in Schwefelsäure und ein Gemisch von Ephedrin und Pseudoephedrin gespalten.

Konstitutionsbeweis und Abbau beider Alkaloide. Ephedrin und Pseudoephedrin sind optisch aktiv und lassen sich wechselseitig ineinander umwandeln. Sie sind daher strukturidentisch. Die Überführung des Ephedrins in Pseudoephedrin [1]) gelingt außer durch Salzsäure, Acetylierung auch durch Einwirkung von konzentrierter Schwefelsäure und salpetriger Säure. Sehr widerstandsfähig erweisen sich dagegen diese beiden Basen gegen Alkalien. Eine Inaktivierung derselben erfolgt weder durch Erhitzen mit Barytwasser noch durch Kalilauge.

In den Ephedrinen sind nach ihrem Verhalten gegen salpetrige Säure, gegen Benzoylchlorid und gegen Jodmethyl ein sekundär gebundener Stickstoff und ein alkoholisches Hydroxyl enthalten. Der Abbau der Basen zu Benzaldehyd oder Benzoesäure und Methylamin zeigt, daß am Stickstoff ein Methyl haftet. Endlich geben beide Basen bei der trockenen Destillation ihrer salzsauren Salze Methylamin und Phenyläthylketon nach der Gleichung:

$$C_{10}H_{15}ON, HCl = NH_2CH_3, HCl + C_6H_5.CO.CH_2.CH_3$$

Die Ammoniumbasen der Alkaloide zerfallen nach der Gleichung

$$C_{12}H_{21}O_2N = H_2O + N(CH_3)_3 + C_9H_{10}O$$

in Wasser, Trimethylamin und eine Verbindung $C_9H_{10}O$ von unbekannter Konstitution. Das schien die Annahme der obigen Formel für Ephedrin und Pseudoephedrin zu verhindern.

Dieses Hindernis wurde beseitigt durch die von *Rabe* und *Hallensleben* [2]) aufgefundene Bildung von Äthylenoxyden aus der quartären Base des Diphenyloxäthylamins der Formel I und des Phenylmethyloxäthylamins der Formel II. Aus II entsteht z. B. das Äthylenoxyd $C_9H_{10}O$ der Formel III.

$$\text{I.}\ \begin{array}{l} C_6H_5.CH.OH \\ C_6H_5.CH.NH_2 \end{array} \qquad \text{II.}\ \begin{array}{l} CH_3.CH.OH \\ C_6H_5.CH.NH_2 \end{array} \longrightarrow \text{III.}\ \begin{array}{l} CH_3.CH \\ C_6H_5.CH \end{array}\!\!\Big\rangle O$$

[1]) *E. Schmidt*, Apoth.-Ztg. Jahrg. **26**. S. 368 (1911). Arch. d. Pharm. Bd. **247**. S. 141, 149 (1909).

[2]) *P. Rabe* und *J. Hallensleben*, Ber. d. Deutsch. chem. Ges. Bd. **43**. S. 884, 2622 (1910). *P. Rabe*, Ber. d. Deutsch. chem. Ges. Bd. **44**. S. 824 (1911).

Denn jene vorstehend erwähnten Abbauprodukte der Ephedrine von der gleichen Bruttoformel $C_9H_{10}O$ stellen optisch aktive Formen des Äthyloxydes der Formel III dar. Das lehrt der Vergleich der aus den Ephedrinen und aus dem synthetischen Phenolmethyl-oxäthylamin gewonnenen Präparate, und das bestätigt die längere Zeit übersehene optische Aktivität des Spaltungsproduktes aus Ephedrin und die Anlagerung von Methylamin an dieses Spaltungsprodukt. Damit gewinnt aber die von *E. Schmidt* beschriebene Verwandlung der Ephedrine in Phenyläthylketon eine besondere Bedeutung. Sie tritt in Analogie zu der später zu besprechenden Umlagerung des Chinins in Chinicin, wie des Narkotins in Nornarcein und beweist, daß das alkoholische Hydroxyl der Ephedrine in Nachbarstellung zum Phenyl steht.

Ephedrin und Pseudoephedrin zeigen zwei für die 1,2-Hydramine typische Abbaureaktionen, die „Hydraminspaltung" (unter Bildung eines Ketons und Abstoßung des Stickstoffs) und — in Form ihrer quartären Ammoniumbasen — die Äthylenoxydbildung.

Spaltung des Methylephedrin-methyljodids durch Natriumamalgam.[1]) Die nach den Angaben von *H. Emde* durchgeführte Spaltung lieferte ähnliche Produkte wie die Destillation der wässerigen Lösung des Methylephedrinmethylhydroxyds, nämlich Trimethylamin, Methylephedrin, Ephedrin und Ephedrinphenylpropylenoxyd neben geringen Mengen nach Dill und Estragon riechenden, stickstofffreien Verbindungen. Das Ephedrinphenylpropylenoxyd ist das Hauptprodukt der Reaktion; die Ausbeute ist am größten, wenn 20 *g* Methylephedrinmethyljodid in 20%iger heißer, wässeriger Lösung mit 320 *g* 5%igem Natriumamalgam behandelt werden.

Ephedrinphenylpropylenoxyd, $C_{10}H_{15}ON \cdot C_9H_{10}O$, aus dem Chlorhydrat und Sodalösung, farblose, tafelförmige Parallelogramme aus Äther, erweichen bei 123°, schmelzen bei 125° $[\alpha]_D^{15} = -3{,}59°$, bzw. $-3{,}63°$ (0,4771, bzw. 0,9098 *g* gelöst in 20,3447 *cm*³ Alkohol).

II. Alkaloide der Pyridingruppe.

Trigonellin.

Methylbetain der Nikotinsäure.

```
        CH
      //  \
   HC      C — CO
    |      ||   |
   HC      CH   |
     \\  /      |
       N ———————O
       |
      CH3
```

[1]) *A. Eberhard,* Arch. d. Pharm. Bd. 253. S. 62 (1915).

Trigonellin findet sich neben Cholin in den Bockshornsamen (von Trigonellum foenum graecum), in den Samen der Erbse (Pisum sativum) und den Samen von Strophantus hispidus und Strophantus Kombé.[1])

Darstellung. Der zerkleinerte Bockshornsamen wird, um das Alkaloid daraus zu isolieren, mit Alkohol extrahiert. Aus dem Extrakt werden nach Abdampfen des Alkohols und Fällen mit Bleiessig und Soda die Alkaloide durch Jodkaliumwismutjodid und Schwefelsäure abgeschieden. Der Niederschlag wird zur Entfernung von Eiweißstoffen mit Soda zerlegt, die filtrierte Flüssigkeit mit Schwefelsäure neutralisiert und mit Quecksilberchloridlösung gefällt, wobei sich aus der neutralen Lösung nur das Cholin ausscheidet. Erst beim Ansäuern der abfiltrierten Flüssigkeit mit Schwefelsäure kommt das Trigonellinquecksilberjodid zur Abscheidung. Aus ihm wird die Base durch Zerlegen mit Sulfiden oder einer alkalischen Lösung von Zinnoxydul erhalten.

Zur Darstellung von Cholin, Betain, Trigonellin aus Samen und Keimpflanzen, insbesondere auch aus den als Abfall des Müllereiprozesses erhältlichen „Weizenkeimen" empfiehlt *E. Schulze* [2]) folgendes Verfahren: Die wässerigen Extrakte werden zunächst von den durch Bleiessig fällbaren Bestandteilen befreit, dann entweder die von Blei befreite Flüssigkeit eingedunstet, der Verdampfungsrückstand mit siedendem Alkohol behandelt, die abfiltrierte alkoholische Lösung mit einer alkoholischen Mercurichloridlösung versetzt, oder die Basen aus dem Extrakt mit Phosphorwolframsäure gefällt, der mit Kalk oder Baryt zerlegte Niederschlag unter Chlorwasserstoffzusatz verdunstet, der Verdampfungsrückstand mit heißem Alkohol behandelt und die Lösung mit Mercurichlorid versetzt. Aus der bei der Zerlegung des Phosphorwolframsäureniederschlages erhaltenen, mit Salpetersäure neutralisierten Lösung werden durch Silbernitrat die Alloxurbasen, dann durch Silbernitrat und Barytwasser Histidin und Arginin gefällt. Die im Filtrat vom Argininsilberniederschlage noch enthaltenen Basen werden wieder in Phosphorwolframsäureverbindungen übergeführt, die nach Zerlegen mit Baryt erhaltene eingedunstete Lösung nach Entfernung des Baryts und Chlorwasserstoffzusatz zur Trockne eingedampft, die Basenchloride mit Alkohol behandelt, die Lösung mit Mercurichlorid versetzt. Die Quecksilberdoppelsalze von Cholin, Betain, Trigonellin werden durch Umkristallisieren aus heißem Wasser unter Zusatz von etwas Mercurichlorid gereinigt, mit Schwefelwasserstoff zerlegt, das eingedunstete Filtrat im Vakuumexsikkator vollständig getrocknet, dann zur Extraktion des salzsauren Cholins mit kaltem, absolutem Alkohol behandelt; diese Prozedur wird noch einmal wiederholt. Der so gewonnene Rückstand besteht entweder aus dem Chlorid des Betains oder aus demjenigen des Trigonellins. Ein gleich-

[1]) *H. Thoms*, Ber. d. Deutsch. chem. Ges. Bd. **31**. S. 271 u. 404 (1898).

[2]) *E. Schulze*, Zeitschr. f. physiol. Chem. Bd. **60**. S. 155 (1909).

zeitiges Vorkommen dieser beiden Basen in einer Pflanze wurde bisher niemals beobachtet. Um das Betainchlorid und das Trigonellinchlorid von Cholin vollständig zu befreien, werden diese aus Wasser oder verdünntem Alkohol umkristallisiert; das Cholinchlorid geht dabei in die Mutterlauge über.

In der Neuzeit ist Trigonellin von *Gorter* [1]) aus dem Liberiakaffee, von *Polstorff* [2]) aus dem arabischen Kaffee isoliert worden. Zu dessen Darstellung extrahierte er aus rohen Kaffeebohnen das Fett mittelst Äther, zerkleinerte zu grobem Pulver und ließ darauf längere Zeit verdünnte Schwefelsäure einwirken. Der klaren Lösung wurde das Coffein durch Schütteln mit Chloroform entzogen und das Alkaloid durch Zusatz von Jodwismutjodkaliumlösung gefällt. In dieser Weise erhielt er aus $4^1/_2$ *kg* arabischem Kaffee $10^1/_2$ *g* Trigonellin.

S y n t h e s e: Synthetisch ist das Trigonellin von *Hantzsch* [3]) dargestellt worden entsprechend dem Schema:

$C_5H_4N{-}CO_2H \xrightarrow{CH_3J} C_5H_4N(CH_3J){-}COOCH_3 \xrightarrow{AgOH} C_5H_4N(CH_3){-}CO{-}O$

Außerdem entsteht es durch Oxydation von Nikotinisomethylammoniumhydroxyd mit Kaliumpermanganat.[4])

Trigonellin kristallisiert mit 1 Mol. Kristallwasser aus 96%igem Alkohol in farblosen Prismen, ist hygroskopisch, sehr leicht in Wasser, leicht in heißem Alkohol löslich, unlöslich in Äther, Chloroform und Benzol. Beim Erhitzen verliert es erst Wasser und schmilzt dann etwa bei 130° in seinem Kristallwasser. Entwässert färbt es sich bei 200° dunkel und schmilzt bei 218° unter Zersetzung.

Die Coniumalkaloide (Schierlingsalkaloide).

Von den zahlreichen Alkaloiden, die einen Pyridinkern enthalten, sind vor allem die im Schierling vorkommenden Basen Coniin (in der d- und l-Form), Methylconiin (in der d- und l-Form), p-Conicein, Conhydrin und Pseudoconhydrin zu nennen. Sie finden sich in allen Teilen der Pflanze an Äpfelsäure und Kaffeesäure gebunden, besonders in den Früchten vor ihrer vollständigen Reife. Der Menge nach vorwiegend ist das Coniin.

[1]) *K. Gorter*, Ann. d. Chem. Bd. **372**. S. 237 (1910).
[2]) *K. Polstorff*, Wallach-Festschrift. S. 569 (1909).
[3]) *Hantzsch*, Ber. d. Deutsch. chem. Ges. Bd. **19**. S. 31 (1886).
[4]) *Pictet* und *Genequand*, Ber. d. Deutsch. chem. Ges. Bd. **30**. S. 2122 (1897).

α-Coniin.

d-, α-, n-Propylpiperidin.

$$\begin{array}{ccc} & CH_2 & \\ H_2C & & CH_2 \\ H_2C & & CH - CH_2.CH_2.CH_3 \\ & NH & \end{array}$$

Zur Abscheidung der Base aus den Früchten des Schierlings werden dieselben zerquetscht und mit Kalilauge oder Sodalösung versetzt. Die wahrscheinlich an Äpfelsäure gebundene Base wird dadurch frei gemacht und mit Wasserdampf abdestilliert. Um sie von Ammoniak zu trennen, wird das Destillat mit Salzsäure oder Schwefelsäure angesäuert und die Lösung zur Trockne verdampft. Dem Abdampfungsrückstand entzieht man die Salze der organischen Basen mit Alkohol oder Äther. Die Salze werden mit Kali zerlegt und die entstehenden Basen durch Ausschütteln mit Äther gesammelt. Schließlich wird die Rohbase durch Destillation im Wasserstoffstrom fraktioniert. Unter einem Druck von 759 *mm* geht das Coniin bei 165—166° über.

Um reines d-Coniin zu gewinnen, fügt man nach *Wolffenstein*[1]) 135,5 *g* des käuflichen Produktes zu einer Lösung von d-Weinsäure (160 *g*) in Wasser (450 *g*) unter Kühlung und führt in diese Lösung einen Kristallsplitter von d-Coniinbitartrat ein. In Präparaten, die an Conicein reicher sind, trennt man die Basen mittelst der salzsauren Salze. Das Hydrochlorid des Coniins ist nämlich in Aceton schwer löslich, während das Salz des γ-Coniceins in Lösung bleibt.

Das reine d-Coniin ist eine farblose Flüssigkeit vom spez. Gewicht $D^{20} = 0,8440$ und dem Brechungsexponenten $\overline{n}_D = 1,4505$.[2]) Es destilliert unzersetzt von 165,7—165,9 bei 759 *mm*. Die spezifische Drehung $[\alpha]_D^{19} = +15,7°$. In der Kälte erstarrt die Base zu einer bei —2° sich verflüssigenden Kristallmasse. Sie ist in Wasser nur wenig (1: 90) löslich; ihre kaltgesättigte Lösung trübt sich beim Erwärmen. Coniin reagiert alkalisch, ist sehr giftig und oxydiert sich an der Luft.

Über die Trennung der Coniumalkaloide.[3])

Die im Schierling vorkommenden Alkaloide Coniin (in der d- und l-Form), Methylconiin (in der d- und l-Form), γ-Conicein, Conhydrin und Pseudoconhydrin konnten lange Zeit kaum oder doch nur in sehr umständlicher Weise quantitativ getrennt werden. Nachdem die größte Menge des Hauptalkaloids, des Coniins, herausfraktioniert ist, liegt ein an Nebenalkaloiden (Conicein, Methylconiin, Conhydrin, Pseudoconhydrin) reiches Gemenge vor. Aus ihm kann

---

[1]) *Wolffenstein*, Ber. d. Deutsch. chem. Ges. Bd. **27**. S. 2615 (1894).
[2]) *Semmler*, Ber. d. Deutsch. chem. Ges. Bd. **37**. S. 2428 (1904).
[3]) *J. v. Braun*, Ber. d. Deutsch. chem. Ges. Bd. **38**. S. 3108 (1905).

Methylconiin, da es unter diesen Basen die einzig tertiäre ist, und Conhydrin sowie Pseudoconhydrin wegen des hohen Siedepunktes (224—226° resp. 229—231°) leicht isoliert werden. Dahingegen ist eine quantitative Isolierung des Coniceins und des noch vorhandenen Coniins durch fraktionierte Kristallisation ihrer Salze, wie sie versucht worden ist, recht mühsam und läßt sich nicht vollständig erreichen.[1])

v. Braun fand nun, daß das schon seit längerer Zeit bekannte Benzoylconiin[2]) sich in charakteristischer Weise von dem Benzoylierungsprodukt des Coniceins, dem Benzoyl-4-aminobutylpropylketon $= C_6H_5 . CO . NH(CH_2)_4 . CO . C_3H_7$ (s. spätere Ausführungen beim γ-Conicein, unterscheidet. Während das letztere nicht destillierbar, in Äther schwer löslich, in Ligroin unlöslich ist, wird das Benzoylconiin von diesen beiden Lösungsmitteln sehr leicht aufgenommen und läßt sich unzersetzt destillieren. Es ist eine glyzerinähnliche, farblose Flüssigkeit, welche unter 16 *mm* Druck bei 203—204° siedet. Da nun aus beiden Benzoylierungsprodukten durch Verseifung die zugehörigen Basen leicht wieder gewonnen werden können, so läßt sich die Benzoylierung zu einer Trennung der beiden Amide verwenden.

Die Trennung von Alkaloidgemengen, wie sie bei der Coniinfabrikation abfallen, gestaltet sich demnach folgendermaßen: Nachdem das hochsiedende Conhydrin bei der fraktionierten Destillation entfernt worden ist, benzoyliert man in alkalischer Lösung, schüttelt die vorhandene tertiäre Base mit verdünnter Säure aus, hat dann nur das Gemenge der beiden Benzoylverbindungen voneinander zu trennen und aus diesen die Basen durch Verseifung wieder zu regenerieren.

Isolierung der Coniumalkaloide aus tierischen Geweben und die Wirkung lebender Zellen und zersetzter Organe auf diese Alkaloide. *W. J. Dilling*[3]) faßt die Resultate seiner Untersuchungen wie folgt zusammen: 1. Am besten läßt sich Coniin durch Destillation aus tierischen Geweben isolieren. 2. Coniin scheint zersetzt zu werden durch die Wirkung sowohl lebender Zellen, als auch zersetzter Gewebe. 3. Conhydrin und Pseudoconhydrin können aus tierischen Geweben sowohl durch Extraktion mit Alkohol, als auch durch Fällung mit Phosphorwolframsäure isoliert werden. Aber diese Methoden geben nicht genügend konstante Resultate, um einen endgültigen Schluß auf die Wirkung sowohl der lebenden Zellen als auch zersetzter Gewebe auf diese Gifte ziehen zu können.

Synthese des Coniins. Die vor 25 Jahren von *Ladenburg* durchgeführte Synthese des Coniins, welche als die erste künstliche

---

[1]) *A. W. Hofmann*, Ber. d. Deutsch. chem. Ges. Bd. **18**. S. 108 (1885); *R. Wolffenstein*, Ber. d. Deutsch. chem. Ges. Bd. **28**. S. 302 (1895).

[2]) *Schotten* und *Baum*, Ber. d. Deutsch. chem. Ges. Bd. **17**. S. 2549 (1884); *Ladenburg*, Ber. d. Deutsch. chem. Ges. Bd. **26**. S. 854 (1893).

[3]) *W. J. Dilling*, Biochemical Journ. Vol. **4**. p. 286 (1909).

Darstellung eines Alkaloids großes historisches Interesse beansprucht, ist erst später von *Ladenburg* vollkommen zum Abschluß gebracht worden.[1]) Während früher Picolin und Paraldehyd auf 250—260° erhitzt und so direkt in Allylpyridin (besser Isoallylpyridin), $NC_5H_4 . CH : CH . CH_3$, verwandelt wurden, hat jetzt *Ladenburg* α-Picolin mit Aldehyd und Wasser nur auf 150° erhitzt und so das von ihm früher dargestellte Methylpicolylalkin (Kp. 116—120° unter 13 *mm* Druck), $NC_5H_4 . CH_2 . CH(OH) . CH_3$, gewonnen, dem dann durch Erhitzen mit konzentrierter Salzsäure Wasser entzogen wurde. So entsteht Allylpiridin, gemengt mit Chlorpropylpiridin, $NC_5H_4 . CH_2 . CHCl . CH_3$, welches Gemenge durch Reduktion mit Natrium und Äthylalkohol inaktives (razemisches) Coniin vom Kp. 166—168° liefert.

Die Base wird durch Weinsäure gespalten. Man erhält das α-Isoconiinbitartrat in gut ausgebildeten Kristallen vom Schmelzpunkt 56°.

Das daraus gewonnene d-Isoconiin hat das spezifische Drehungsvermögen $[\alpha]_D^{16} = 19{,}2°$, während reinstes d-Coniin das Drehungsvermögen 15,6° besitzt.

Umwandlungen von Isoconiin in d-Coniin. Zur Vervollständigung der Synthese des Isoconiins war es nötig, das Isoconiin in d-Coniin zu verwandeln. Es gelingt dies leicht durch Erhitzen von Isoconiin mit festem Kali zum Sieden oder durch Erhitzen desselben für sich auf etwa 300°.

Synthese des α-Piperidyl-äthylalkins und Überführung desselben in Coniin. Das α-Piperidyl-äthylalkin, α-$(C_5H_9 : NH) . CH(OH) . C_2H_5$, wird erhalten bei der Hydrierung des α-Pyridil-äthyl-alkins, γ-$(C_5H_4N) . CH(OH) . C_2H_5$, zu dessen Darstellung γ-Pyridyl-aldehyd als Ausgangsmaterial dient. γ-Pyridylaldehyd entsteht nach *Lénart* in 20%iger Ausbeute bei der Einwirkung von Ozon auf Stilbazol, das sich in bester Ausbeute bei der Kondensation von α-Picolin und Benzaldehyd vermittelst Chlorzink bildet. Man läßt zur Überführung in α-Pyridyl-äthyl-alkin auf α-Pyridylaldehyd Äthylmagnesiumbromid einwirken und spaltet die entstehende Magnesiumverbindung mit Säure:

$$(C_5H_4N) . CHO + BrMg . C_2H_5 \longrightarrow (C_5H_4N) . CH(C_2H_5) . OMgBr \longrightarrow (C_5H_4N) . CH(OH) . C_2H_5$$

Darstellung von α-Pyridyl-aldehyd[2]) $C_5H_4N . CHO$.

α-Pyridyl-aldehyd wird aus α-Stilbazol erhalten. Zu dessen Darstellung fraktioniert man α-Picolin, bezogen von den *Rütgers*werken *Erkner*, fünfmal mit dem achtkugeligen „Birektifikator". Aus 6 *kg* Rohbase können etwa 1200 *g* zwischen 128—131° siedendes, reines α-Picolin gewonnen werden.

---

[1]) *Ladenburg*, Ber. d. Deutsch. chem. Ges. Bd. **39**. S. 2486 (1906).
[2]) *G. H. Lénart*, Ann. d. Chem. Bd. **410**. S. 95 (1915).

Zur Darstellung des α-Stilbazols werden frisch destillierter Benzaldehyd, Picolin und Chlorzink im Verhältnis von 3 : 2 : 1 im Autoklaven 24 Stunden lang auf 200° erhitzt. Der Druck steigt auf 5 bis 6 Atm. Nach der angegebenen Zeit versetzt man den erkalteten, dickflüssigen, grünbraun gefärbten Inhalt mit Salzsäure. Aus dieser Lösung wird der im Überschuß verwandte Benzaldehyd mit Wasserdampf abgeblasen und mit Natronlauge übersättigt. Das α-Stilbazol scheidet sich hierbei als eine rotbraune, undurchsichtige Ölschicht ab. Aus der alkalischen Lösung entfernt man das unangegriffene Picolin durch Wasserdampf. Beim Abkühlen erstarrt das Stilbazol zu kleinen Körnern, welche mit Wasser gewaschen und im Vakuumexsikkator getrocknet werden können. Ausbeute an diesem Rohprodukt 92—95% der Theorie.

Zum Zwecke der Reinigung ist es am besten, das Rohstilbazol im Vakuum zu destillieren. Siedepunkt 194° bei 14 *mm*. Man erhält nach einmaliger Destillation ein schneeweißes Produkt, welches, aus verdünntem Alkohol ein- bis zweimal umkristallisiert, den Schmelzpunkt 91° zeigt.

α-Pyridyl-aldehyd. α-Stilbazol wird in der 10fachen Menge konzentrierter Salzsäure gelöst und unter Kühlung mit gewaschenem, schwachem (6—8%igem) Ozon behandelt. Die Dauer der Ozonisation beträgt pro Gramm Stilbazol etwa 2 Stunden. Sobald Bromwasser nicht mehr entfärbt wird, ist die Reaktion zu Ende. Die erhaltene Lösung wird, um etwa vorhandenes Ozonid zu zersetzen, eine Stunde auf dem Wasserbad erwärmt. Dann wird im Vakuum bei 40—50° zur Trockne verdampft; der Benzaldehyd geht mit der Salzsäure über. Den Rückstand nimmt man mit Wasser auf, übersättigt mit Kaliumkarbonatlösung und bläst den in Freiheit gesetzten α-Pyridylaldehyd mit Wasserdampf ab. Das Destillat versetzt man mit überschüssiger Salzsäure und dampft im Vakuum zur Kristallisation ein. Aus der Lösung des salzsauren Salzes wird der freie Aldehyd durch eine konzentrierte Pottaschelösung abgeschieden, mit Äther aufgenommen und über Kaliumkarbonat getrocknet. Die Ausbeute an rohem Aldehyd beträgt aus 100 *g* α-Stilbazol 20 *g* oder 31%.

Siedepunkt	Aussehen, Geruch, Geschmack	Wasser, Alkohol, Äther, Essigäther
62—63° unter 13—14 *mm*, 70—71° unter 16—17 *mm*, 181° bei 760 *mm* (Quecksilberfaden g. i. Dampf)	wasserklare, stark lichtbrechende Flüssigkeit mit scharfem, stechendem charakteristischem Geruch und brennend scharfem Geschmack	leicht löslich

Die wässerige Lösung reagiert alkalisch, reduziert *Fehling*sche Lösung in der Wärme und ammoniakalische Silberlösung bei gewöhnlicher Temperatur.

Überführung von α-Pyridyl-aldehyd in α-Pyridyl-äthylalkin.[1])

Zu 6,7 *g* Magnesiumspänen und einigen Körnchen Jod werden in einem mit Rückflußkühler verbundenen Kolben eine Lösung von 43,8 *g* reinen, trockenen Bromäthyls in 150 cm^3 absolutem Äther zugetropft. Der Kolben wird in heißem Wasser bis zum Siedebeginn des Äthers erwärmt, worauf die Reaktion stürmisch von selbst weiter verläuft. Durch weiteres halbstündiges Erwärmen auf dem Wasserbad wird die Reaktion beendigt und schließlich in Eiswasser gekühlt. Diese Lösung wird tropfenweise unter guter Kühlung in eine Mischung von 30 *g* Pyridin-α-aldehyd in 60 cm^3 absolutem Äther allmählich unter Umschütteln eingetragen. Es bildet sich ein dicker, gelber Brei. Um die Reaktion zu vervollständigen, wird nun $^1/_2$ Stunde auf dem Wasserbade erhitzt. Man versetzt das Reaktionsgemisch mit Eis und Wasser, darauf zur Zerlegung der Magnesiumverbindung mit 42 cm^3 konzentrierter Salzsäure, wobei sich zwei Schichten bilden. Zur Gewinnung der freien Base aus der salzsauren Lösung des Alkins wird mit Natronlauge übersättigt, das ausgeschiedene Öl in Äther aufgenommen und getrocknet. Nach Abdestillieren des Äthers wird der Rückstand fraktioniert und eine konstant siedende Fraktion bei 135° und 49 *mm* aufgefangen. Den Siedepunkt des Alkins bei gewöhnlichem Druck findet man bei 214—216°.

α-Pyperidyl-äthylalkin.

20 *g* α-Pyridyl-äthylalkin werden in 180 cm^3 absolutem Alkohol gelöst und in einem 2 *l*-Rundkolben am Rückflußkühler mit 78 *g* metallischem Natrium versetzt. Die Reaktion tritt sofort ein und verläuft sehr stürmisch, wobei sich die Flüssigkeit stark braun färbt. Durch weiteren Zusatz von Alkohol und Erwärmen auf dem Wasserbad gehen die letzten Reste des Natriums in Lösung. Hierauf wird mit Wasser versetzt und mit Salzsäure angesäuert. Der überschüssige Alkohol wird abdestilliert, der Rückstand mit konzentrierter Natronlauge alkalisch gemacht und das dabei ausgeschiedene Öl in Äther aufgenommen. Die Lösung wird mit frisch geglühter Pottasche getrocknet und der Rückstand nach Abdestillieren des Äthers fraktioniert.

Es können 6 Fraktionen getrennt aufgefangen werden: bis 180° (2 *g*); 180—190° (2 *g*); 190—200° (1,4 *g*); 200—212° (1,5 *g*); 212 bis 227° (3,2 *g*); 227—231° (1,0 *g*). Rückstand schweres, braunes Öl (1,4 *g*). Alle Fraktionen mit Ausnahme der zwei ersteren erstarren ganz

[1]) *L. Lautenschläger* und *A. G. T. Onsager*, Ber. d. Deutsch. chem. Ges. Bd. 51. S. 602 (1918).

oder teilweise. Aus der vierten Fraktion wird 1 *g* festes Produkt gewonnen, aus der fünften 3 *g*, aus der sechsten 0,7 *g*; Gesamtausbeute 4,7 *g* α-Piperidyl-äthylalkin. Nach dem Trocknen auf Ton zeigt der Körper einen Schmelzpunkt von 58°.

	Aussehen	Schmelzpunkt
Rohprodukt aus Petroläther	weiße Kristallblättchen	99—100°
Aus der Mutterlauge nach Verdunsten des Lösungsmittels	Nadeln	69—70°

Aus dem Vorlauf bei der Destillation des α-Piperidyl-äthylalkins wird rac. Coniin gewonnen. Es werden die beiden ersten Fraktionen wiederholt rektifiziert, wobei aus 4 *g* Flüssigkeit 2,2 *g* vom Siedepunkt 167—168° erhalten werden. Zur Identifizierung des Körpers führt man eine Probe in das salzsaure Salz über und kann die Kristalle als salzsaures α-Propyl-piperidin vom Schmelzpunkt 204—206° nachweisen. Mit wenig Wasser erwärmt, gibt es auch die bei Coniin auftretende Trübung.

Conhydrin, Pseudoconhydrin und Coniceine.

Löffler[1]) und *Tschunke* haben festgestellt, daß das α-Äthylpiperidylalkin die inaktive Form des C o n h y d r i n s ist, und zwar, da es in zwei diastereomeren Formen bekannt ist (die eine schmilzt bei 99—100°, die andere bei 69,5—71,5°), kommt die höher schmelzende Form zunächst in Betracht; von dieser kann man wohl mit Wahrscheinlichkeit sagen, daß sie die (∓ ±)-Form darstellt, und daß Conhydrin davon die (— +)-Komponente ist.

```
           CH2
         /    \
     H2 C      CH2
        |      |       +
     H2 C      CH . CH(OH) . CH2 . CH3
         \    /
           NH —
```

Das P s e u d o c o n h y d r i n ist ein Oxy-coniin, in welchem die Hydroxylgruppe sich im Ringe befinden muß.[2]) Vielleicht kommt ihm die Formel III zu, nach welcher es viel Ähnlichkeit mit Tropin (I) und Methylgranatolin (II) hätte.

---

[1]) *Löffler* und *Tschunke*, Ber. d. Deutsch. chem. Ges. Bd. 42. S. 929 (1909).
[2]) *Löffler*, Ber. d. Deutsch. chem. Ges. Bd. 42. S. 116 (1909).

```
  CH₂—CH—CH₂                          CH₂—CH—CH₂
I |     |                                  |
  |    N.CH₃    >CH.OH     II CH₂<        N.CH₃     >CH.OH
  |     |                                  |
  CH₂—CH—CH₂                          CH₂—CH—CH₂

              CH₂   CH—CH₂
                     |
      III  CH₂<     NH          >CH.OH
                     |
              CH₂—CH—CH₂
```

Von den Coniceinen $C_8H_{15}N$ kennt man fünf Isomere, die teils vom Coniin, teils vom Conhydrin ausgehend dargestellt wurden.

α-Conicein wurde von *A. W. Hofmann* durch Erhitzen von Conhydrin mit rauchender Salzsäure auf 220° erhalten:

$$C_8H_{17}NO = C_8H_{15}N + H_2O.$$

Gleichzeitig konnte er feststellen, daß die so entstehende Base ein Gemisch von α-Conicein und β-Conicein ist.

α-Conicein ist eine Flüssigkeit vom Siedepunkt 158°, wenig löslich in Wasser. Es stellt eine tertiäre Base vor und wirkt giftiger als Coniin. Seine Konstitution ist noch nicht mit Sicherheit ermittelt.

Synthese des β-Coniceins (l-α-Allylpiperidins).

```
        CH₂
      /    \
  H₂C        CH₂
   |          |
  H₂C        CH.CH:CH.CH₃
      \    /
        NH
```

Schon *Wertheim* [1]) erhielt durch Einwirkung von Phosphorsäureanhydrid auf Conhydrin eine um 1 Mol. Wasser ärmere Base, die er für Coniin hielt. *A. W. v. Hofmann* [2]) wiederholte den Versuch, verwendete jedoch rauchende Salzsäure als wasserabspaltendes Mittel; er fand, daß die Base nicht Coniin, sondern eine um zwei Wasserstoffatome ärmere Base sei, die allerdings Ähnlichkeit mit Coniin zeigte. Gleichzeitig konnte er feststellen, daß die durch Abspaltung von Wasser mit rauchender Salzsäure erhaltene Base ein Gemisch einer flüssigen, tertiären und gesättigten Base, dem α-Conicein, und einer festen, sekundären, ungesättigten Base ist. Letztere nannte er β-Conicein. Das β-Conicein wurde stets von einer flüssigen, sekundären Base begleitet, deren Reindarstellung ihm nicht gelang. Bei Wiederholung von *Wertheims* Versuch unter Anwendung von Phosphorsäureanhydrid fand *K. Löffler* [3]), daß die entstandene Base wesentlich ein Gemisch des

[1]) *Wertheim,* Ann. d. Chem. Bd. **100**. S. 75 (1856).
[2]) *W. v. Hofmann,* Ber. d. Deutsch. chem. Ges. Bd. **18**. S. 9 und 105 (1885).
[3]) *K. Löffler,* Ber. d. Deutsch. chem. Ges. Bd. **38**. S. 3326 (1905).

festen β-Coniceins mit einer flüssigen, sekundären, ungesättigten Base vorstellt. Eine Bildung des tertiären α-Coniceins, das bei Anwendung von rauchender Salzsäure mit entsteht, war nicht eingetreten. Dies findet seine Erklärung in der Bildung einer Chlorbase, die beim Erwärmen von Conhydrin mit rauchender Salzsäure entsteht und die nun ihrerseits beim Behandeln mit Natronlauge unter Chlorwasserstoffabspaltung in eine tertiäre, gesättigte, bicyclische Base, das α-Conicein, übergeht.

Nun entstehen auch aus α-Pipecolyl-methylalkin $C_5H_{10}N.CH_2.CH(OH).CH_3$ beim Erwärmen mit Phosphorsäureanhydrid zwei ungesättigte sekundäre Basen [1], von denen die eine fest ist und bei 18° schmilzt; diese konnte durch das α-Bitartrat in die optisch aktiven Komponenten zerlegt werden, von denen sich die linksdrehende Verbindung als identisch mit β-Conicein erwies. Auch die andere flüssige, ungesättigte Base könnte in die optisch aktive Form gespalten werden. Beiden Basen können nun auf Grund ihrer Entstehung nur folgende Formeln zukommen:

$$C_5H_{10}N.CH:CH.CH_3 \quad \text{und} \quad C_5H_{10}N.CH_2.CH:CH_2$$

Von diesen beiden kann nun die erste wieder in zwei stereoisomeren Formen, nämlich als cis- und trans-Form im Sinne der Fumar- und Maleinsäure möglich sein:

$$\begin{matrix} x \\ H \end{matrix} \!\!> C:C <\!\! \begin{matrix} CH_3 \\ H \end{matrix} \quad \text{und} \quad \begin{matrix} x \\ H \end{matrix} \!\!> C:C <\!\! \begin{matrix} H \\ CH_3 \end{matrix}$$

worin x den Piperidylrest bedeutet.

Synthese des γ-Coniceins (α-n-Propyl-tetrahydro-pyridins).

$$\begin{matrix} & CH_2 & \\ H_2C & & CH \\ H_2C & & C.CH_2.CH_2.CH_3 \\ & NH & \end{matrix}$$

S. Gabriel [2]) erhielt γ-Conicein synthetisch aus Brompropyl-phtalimid und Natriumbutyrylessigester gemäß dem Schema:

I

$$C_8H_4O_2:N.(CH_2)_3.Br + NaCH.CO.C_3H_7 \atop CO_2C_2H_5$$

$$\longrightarrow C_8H_4O_2:N.(CH_2)_3.CH.CO.C_3H_7 \atop CO_2C_2H_5$$

[1]) *Löffler* und *Friedrich*, Ber. d. Deutsch. chem. Ges. Bd. 42. S. 107 (1909).
[2]) *S. Gabriel*, Ber. d. Deutsch. chem. Ges. Bd. 42. S. 4059 (1909).

II

$\longrightarrow C_8H_4O_2:N.(CH_2)_3.CH_2.CO.C_3H_7$

III

$\longrightarrow \underline{NH.CH_2.CH_2.CH_2CH:C}.C_3H_7$

Das *Goldsalz* der Base schmilzt bei 69—70°, das *Benzoylderivat* bei 59°.

Man trägt in einen mit eingeschliffenem Rückflußkühler versehenen Kolben, der ein Gemisch von 13,6 *g* Butyrylessigester[1]) und 50 *cm*³ trockenem Benzol enthält, allmählich 3 *g* (ber. 3,2) Kalium ein, welche schnell unter lebhafter Wärmeentwicklung sich lösen. Zur (gelben) Lösung fügt man 21 *g* (ber. 23 *g*) γ-Brompropyl-phthalimid, gelöst in 30 *cm*³ Benzol, und kocht das Ganze, nachdem man den Kühler mit einem Chlorkalziumrohr versehen hat, 24 Stunden lang auf dem Wasserbade. Dann bläst man aus der Lösung, die reichlich Bromkalium abgeschieden hat, das Benzol mit Wasserdampf ab und äthert die hinterbliebene Ölschicht aus. Nach dem Verjagen des Äthers verbleibt der rohe Phthalimidopropyl-butyrylessigester als gelbes Öl (A) 25 *g* (ber. 27 *g*). Da er nicht erstarrt, wird von seiner Reinigung Abstand genommen und die Entesterung sowie die Abspaltung von Kohlensäure, Phthalsäure und Wasser, d. h. die Überführung in die gewünschte Base, in einer Operation folgendermaßen bewerkstelligt:

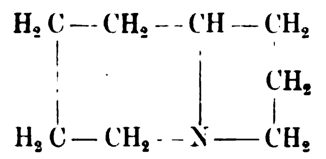
Das Öl (A) 25 *g* wird mit einem Gemisch von 125 *cm*³ konzentrierter Schwefelsäure und 125 *cm*³ Wasser eine Stunde lang am Rückflußkühler gekocht, wobei es unter Kohlensäureentwicklung und Dunkelfärbung größtenteils in Lösung geht. Die nach dem Erkalten abfiltrierte Flüssigkeit übersättigt man mit Natronlauge und bläst daraus mit Dampf die entstandene Base ab. Das Destillat sammelt man, so lange es alkalisch reagiert; es verbraucht etwa 37,5 *cm*³ n-Salzsäure zur Neutralisation und wird dann im Vakuum bei 70° eingedampft, wobei ein grünlicher Sirup hinterbleibt, der eine rötliche Lösung gibt.

Zur Reinigung der darin enthaltenen Base wird die Hälfte der Lösung (15 *cm*³) so lange mit 10%iger Chlorgoldlösung versetzt, als eine beim Reiben kristallisierende Emulsion sich abscheidet, wozu etwa 54 *cm*³ Goldlösung verbraucht werden. Das nach dem Abkühlen mit Eis abgesogene Goldsalz beträgt 5,2 *g*. Es zeigt nach dem Waschen mit Eiswasser und Trocknen im Exsikkator bereits annähernd den richtigen Schmelzpunkt, d. h. 66° statt 69—70°. Zur völligen Reinigung wird eine Probe aus lauwarmer 50%iger Essigsäure umkristallisiert und über Natronkalk getrocknet.

---

[1]) *Bougert*, Compt. rend. Bd. 133. 820 (1901); Chem. Zentralbl. 1902. I. 28.

Synthese des inaktiven δ-Coniceins (l-Piperolidins).



A. W. Hofmann erhielt durch Einwirkung von Brom in alkalischer Lösung auf Coniin ein Bromconiin, welches das Brom in der Imidgruppe enthält. Durch Einwirkung von konzentrierter Schwefelsäure bei 160° stellte er daraus unter Abspaltung von Bromwasserstoff ein Conicein dar, welches tertiär und gesättigt war. Er hielt diese Base für α-Conicein; *Lellmann* [1]) fand jedoch, daß diese Base mit α-Conicein nicht identisch ist, und nannte sie zur Unterscheidung von diesem und den übrigen Coniceinen δ-Conicein. Er nahm für dieselbe vorstehende Formel an, die durch die Synthese von *Löffler* und *Kaim* [2]) bestätigt wurde. Der Gang der Synthese ist folgender: Zunächst wird das Trichlor-α-picolylmethylalkin $C_5H_4N.CH_2.CH(OH).CCl_3$ durch Kondensation von α-Picolin und Chloral dargestellt. Aus diesem Kondensationsprodukt wird durch Kochen mit alkoholischem Kali die Pyridylacrylsäure $C_5H_4N.CH{:}CH.COOH$ gewonnen und diese durch Reduktion mit Natriumamalgam nach *Ladenburg* in die Piperidylpropionsäure $C_5H_{10}N.CH_2.CH_2.COOH$ übergeführt. Gemäß der großen Tendenz fünfgliedriger Ketten, sich zu cyclischen Systemen zu schließen, spaltet sie leicht Wasser ab und geht in ein inneres Anhydrid resp. Lactin, das Piperolidon, von der Formel über:

$$\begin{array}{l} CH_2.CH_2.CH - CH_2 \\ \qquad\qquad\;\; | \\ CH_2.CH_2.N - CO \end{array} \Big> CH_2$$

Aus ihm entsteht durch Reduktion mit Natrium und Alkohol das Piperolidin, das sich identisch erweist mit der inaktiven Form des δ-Coniceins, wie sie aus synthetischem inaktiven Coniin erhalten wird.[3])

Pyridyl-acrylsäure.[4]) In einem Rundkolben werden 50 cm^3 α-Picolin und 45 cm^3 Chloral in 175 cm^3 Amylacetat gelöst und im Paraffinbade auf 140—150° etwa 10—12 Stunden erhitzt; aus der braungefärbten Reaktionsflüssigkeit werden das unverändert gebliebene Picolin und das Amylacetat durch Destillation mit Wasserdampf über-

[1]) *Lellmann*, Ann. d. Chem. Bd. 259. S. 193 (1890).
[2]) *Löffler* und *Kaim*, Ber. d. Deutsch. chem. Ges. Bd. 42. S. 94 (1909).
[3]) Über Konstitution und Synthese des ε-Coniceins, siehe *Löffler* und *Tschunke*, Ber. d. Deutsch. chem. Ges. Bd. 42. S. 929 u. 934 (1909).
[4]) *K. Löffler* und *H. Kaim*, Ber. d. Deutsch. chem. Ges. Bd. 42. S. 94 (1909).

getrieben und von neuem verwendet. Die zurückbleibende Flüssigkeit wird salzsauer gemacht, mit Tierkohle einige Stunden gekocht und eingedampft; es kristallisieren ca. 50 *g* salzsaures Pyridyl-trichlor-α-oxy-propan aus. Aus absolutem Alkohol umkristallisiert wird das Kondensationsprodukt rein erhalten.

60 *g* Kondensationsprodukt werden in einem Kolben auf dem siedenden Wasserbade mit alkoholischem Kali (132 *g* aus absolutem Alkohol umkristallisiertes Kali und 400 *g* absoluter Alkohol) am Rückflußkühler erhitzt, wobei das Kondensationsprodukt in Portionen von 3—4 *g* nach und nach zugegeben wird. Das Reaktionsprodukt wird mit Salzsäure schwach angesäuert und zur Trockene gedampft, der Rückstand mit 96%igem Alkohol ausgekocht, die alkoholische Flüssigkeit durch Kochen mit Tierkohle entfärbt und eingedampft, wobei das salzsaure Salz der Pyridylacrylsäure auskristallisiert, das nach mehrfachem Umkristallisieren rein erhalten wird.

Piperidyl-propionsäure. Die Pyridylacrylsäure wird der *Ladenburg*schen Reduktion unterworfen. Auf etwa 40 *g* Natrium wird die siedend heiße, konzentrierte, absolut-alkoholische Lösung von 10 *g* Pyridylacrylsäure gegeben und nachträglich noch bis zur Lösung des Natriums siedend heißer, absoluter Alkohol hinzugefügt. Die resultierende, schwach gelb gefärbte, klare Flüssigkeit wird mit Wasser verdünnt, salzsauer gemacht und zur Trockene verdampft. Der trockene Rückstand wird mit absolutem Alkohol extrahiert und die dunkelbraune Lösung durch Kochen mit Tierkohle stark entfärbt. Nach dem Eindampfen der klaren Lösung hinterbleibt ein bräunliches Öl, das in der Kälte sofort vollständig erstarrt. Um den Körper noch von Resten Chlornatriums zu befreien, wird nochmals in absolutem Alkohol gelöst, filtriert und eingedampft; der zurückbleibende, feste Körper wird mit Aceton und wenig Alkohol in der Kälte aufgerührt, wodurch der Farbstoff ganz in Lösung geht, der Körper aber fast rein zurückbleibt, der dann aus absolutem Aceton umkristallisiert wird. Er kristallisiert in kleinen, weißen, seidenweichen Nädelchen, die leicht in Wasser, etwas schwerer in Alkohol löslich sind. Schmelzpunkt bei 122°. Die Analyse des Körpers sowie der anderen Salze ergibt, daß nicht das salzsaure Salz der Piperidylpropionsäure vorliegt, sondern daß beim Eindampfen der alkoholischen, salzsauren Lösung der salzsaure Ester der Säure entstanden ist.

Zur Verseifung wird eine wässerige Lösung des salzsauren Salzes mit einigen Tropfen Salzsäure am Rückflußkühler gekocht; die klare Lösung ergibt beim Eindampfen ein Salz, das mit Aceton aufgerührt, abgesaugt und so rein weiß erhalten wird. Es ist leicht in Wasser, schwerer in Alkohol löslich; Schmelzpunkt bei 188°.

Aus dem salzsauren Salz der Piperidylpropionsäure wird die freie Säure dargestellt. Das salzsaure Salz wird in wässeriger Lösung mit feuchtem Silbercarbonat behandelt, wodurch alles Chlor herausgenom-

men wird. Die Lösung wird filtriert, mit Schwefelwasserstoff das noch in sehr geringer Menge gelöste Silberchlorid als Schwefelsilber gefällt und die davon filtrierte Lösung zunächst auf dem Wasserbade, dann im Vakuum eingedampft. Die freie Säure kristallisiert in großen Tafeln aus. Beim längeren Stehen im Vakuum verwittern die schönen Kristalle; nochmals in Wasser gelöst und eingedampft erhält man wieder die großen, rechtwinkeligen Tafeln, die in Alkohol schwer löslich sind. Infolge des Kristallwassergehaltes ist der Schmelzpunkt sehr unscharf; der Körper fängt bei 70° an zu sintern und schmilzt bei 105°.

Die auf diese Weise erhaltene Piperidylpropionsäure wird zur *Überführung in Piperolidon* im Vakuum aus einem kleinen Destillierkolben im Metallbad destilliert. Wenn das letztere die Temperatur 200° erreicht hat, zeigt sich im Destillierkolben deutlich Wassernebel; zugleich fängt die Flüssigkeit zu sieden an und ein farbloses, ziemlich leichtflüssiges Öl destilliert über. Trotz der Außentemperatur von 200—220° ist der Siedepunkt der überdestillierenden Flüssigkeit konstant bei 12 *mm* Druck 126—127°. Auch unter gewöhnlichem Druck läßt sich der Körper ohne Zersetzung destillieren; sein Siedepunkt liegt dann bei 263—264°. Es gelingt nicht, dieses Lactim in eine feste Form zu bringen. Das 2-Piperolidon ist leichtflüssig, leicht in Wasser und Alkohol löslich. Es scheidet sich aus wässeriger Lösung auf Zusatz von Natronlauge wieder als obenauf schwimmende Ölschicht ab. Die wässerige Lösung reagiert auf Lackmus neutral. Das spezifische Gewicht ist $d^{15}_{4} = 1{,}0715$.

Piperolidin. Je 5 *g* Piperolidon werden in absolut-alkoholischer Lösung, und zwar in der Siedehitze, zu 30 *g* Natrium gebracht. Nachher werden noch zur Beendigung der Reaktion und Lösung des Natriums entsprechende Mengen siedenden Alkohols hinzugefügt. Nach dem Erkalten wird die reduzierte, klare Flüssigkeit mit Wasser verdünnt und der Alkohol abdestilliert; die übergehende Flüssigkeit reagiert stark basich.

Zugleich ist ein deutlicher Coniceingeruch wahrnehmbar. Durch die zurückgebliebene Flüssigkeit wird noch kurze Zeit Wasserdampf geleitet und dann sowohl das alkoholische wie das wässerige Destillat salzsauer gemacht und eingedampft, wobei ein bräunliches, salzsaures Salz, in bei weitem größerer Menge bei dem alkoholischen Destillat zurückbleibt. Dieses wird mit Natronlauge zerlegt und die Base mit Wasserdampf abgetrieben; sie ist äußerst leicht mit Wasserdämpfen flüchtig; das Destillat wird mit Kali stark alkalisch gemacht und die Base mit Äther extrahiert; die getrocknete ätherische Lösung wird mit alkoholischer Pikrinsäurelösung versetzt, wodurch sofort ein schön kristallisiertes Salz in Nadeln ausfällt; diese schmelzen bei 225° und nach dem Umkristallisieren aus absolutem Alkohol bei 226°. Es gleicht in seinem Äußern vollständig den Pikraten der bicyclischen Coniceine.

Das Pikrat wird durch Salzsäure zerlegt, die Pikrinsäure durch Ausschütteln mit Äther entfernt, die vom Äther befreite Lösung mit Kali zerlegt und die Base mit geschmolzenem Kali getrocknet. Sie siedet bei 161° und hat das spezifische Gewicht $d^{15}_{4} = 0{,}904$. Die wässerige Lösung reagiert sehr stark basisch; die kalte, schwefelsaure Lösung ist vollkommen beständig gegen Permanganat. Die Base ist leichtflüssig und zeigt den typischen Coniceingeruch.

Das Piperolidin ist in seinen Eigenschaften und in seinen Salzen identisch mit dem von *Lellmann* aus Bromconiin dargestellten δ-Conicein.

Von den physiologischen Studien über Schierlingsalkaloide[1]) sind folgende Resultate hervorzuheben. Conhydrin zeigt erst bei einer Dosis von 0,4 *g* auf 100 *g* Tiergewicht Vergiftungserscheinungen, welche noch nicht den Tod des Tieres herbeiführen. Pseudoconhydrin besitzt bei gleicher Dosis überhaupt keine Giftwirkung, während bei Coniin das Tier schon durch 0,005 *g* nach kurzer Zeit unter Asphyxie getötet wird. Alle drei Coniceine rufen Temperatursteigerung hervor. Aus der Wirkung der Coniceine ist zu schließen, daß die Umwandlung eines gesättigten Alkaloids in sein ungesättigtes Isologes die physiologische Wirkung steigert, während der Eintritt einer Hydroxylgruppe in das Molekül, wie aus der Wirkung des Conhydrins und Pseudoconhydrins hervorgeht, das Gegenteil, eine sehr beträchtliche Verminderung der Giftigkeit — in diesem Falle verbunden mit einer deutlichen Temperaturerniedrigung — hervorruft. Auch an anderen synthetischen Präparaten konnte festgestellt werden, daß die Einführung einer Hydroxylgruppe in das Piperidinmolekül die Wirkung dieser allgemein sehr starken Gifte bedeutend erniedrigt.

Piperin.

```
      CH2
     /   \
 H2C      CH2
  |        
 H2C      CH2                      CH
     \   /                      HC/  \CO\  HC2
       N                         ||   |   \
       |                         ||   |   /
      CO.CH:CH.CH:CH — C\    //CO/
                            \  //
                             CH
```

Die Früchte und Samen verschiedener Pfefferarten enthalten neben einem Terpen eine ziemlich bedeutende Menge (7—9%) Piperin (monokline Säulen vom Schmp. 128—129°), welches von *Oersted* 1819 entdeckt wurde.

---

[1]) *Albahary* und *Löffler*, Compt. rend. de l'Acad. des sciences. T. **147**. p. 996 (1908).

Zu seiner Darstellung verfährt man zweckmäßig folgendermaßen [1]: Die Mischung von Pfefferpulver (am besten eignet sich weißer Pfeffer) und dem doppelten Gewicht gebrannten Kalkes wird mit wenig Wasser zum homogenen Brei angerührt und die Masse während 15 Minuten zum Sieden erhitzt. Die auf dem Wasserbad gut getrocknete und nochmals pulverisierte Masse wird mit Äther extrahiert und die Lösung nach Abdampfen der Hauptmenge des Lösungsmittels der freiwilligen Verdunstung überlassen. Hierbei scheidet sich Piperin in Form dicker, gelb gefärbter Prismen aus, die durch Umkristallisieren aus Alkohol gereinigt werden.

Synthese des Piperins. Durch Kochen mit alkoholischem Kali wird das Piperin gespalten in Piperidin und Piperinsäure. Aus diesen Spaltungsprodukten kann das Alkaloid wieder aufgebaut werden, indem man Piperidin in Benzollösung mit Piperinsäurechlorid erhitzt.[2] Das Piperidin ist schon vor längerer Zeit von *Ladenburg* synthetisch dargestellt worden. Auch die Synthese der Piperinsäure hat *Ladenburg* in Gemeinschaft mit *Scholtz* [3]) ausgeführt, so daß die Synthese des Piperins eine vollständige genannt werden kann.

Alkaloide der Granatbaumrinde.

Die Rinde des Granatapfelbaums (Punica Granatum L., Familie der Myrtazeen) enthält mehrere Alkaloide, denen sie ihre schon lange bekannte Wirkung als wurmabtreibendes Mittel verdankt. *Tanret* [4]) fand diese Alkaloide im Jahre 1877 auf, und zwar beschrieb er die folgenden vier: Pelletierin $C_8H_{15}NO$, Isopelletierin C_8H_{15}. NO, Methylpelletierin $C_9H_{17}NO$, Pseudopelletierin $C_9H_{15}NO$. Isopelletierin existiert jedoch nach neueren Untersuchungen von *Hess* nicht und ist aus den Lehr- und Handbüchern zu streichen. Die Sulfate und Tannate der *Tanret*schen Alkaloide, die nach dem französischen Chemiker *Pelletier* benannt sind, werden statt der Granatrinde als Bandwurmmittel benutzt.

Vorstehende Reihe ist im Jahre 1899 von *Piccinini* [5]) durch eine weitere Base das Methyl-isopelletierin $C_9H_{17}NO$, vervollständigt worden, die sich aus den Mutterlaugen der Pelletierin-Gewinnung abscheiden ließ. Sie war dem Methylpelletierin isomer, von ihm aber durch die Mischbarkeit mit Wasser und optische Inaktivität unterschieden. Die Konstitution des Pseudopelletierins oder Methylgranato-

---

[1]) *Cazeneuve* et *Caillot*, Bull. soc. chim. [2.] T. **27**. p. 290 (1877).
[2]) *Rügheimer*, Ber. d. Deutsch. chem. Ges. Bd. **15**. S. 1390 (1882); Ann. d. Chem. Bd. **159**. S. 142 (1883).
[3]) *Ladenburg* und *Scholtz*, Ber. d. Deutsch. chem. Ges. Bd. **27**. S. 2958 (1894).
[4]) *Ch. Tanret*, Compt. rend. Bd. **86**. S. 1270 (1878).
[5]) *A. Piccinini*, Atti R. Accad. dei Linc. Roma [5.] Bd. **8**. II. S. 176 (1899).

nins versuchten in grundlegenden Arbeiten zunächst Ciamician[1]) und Silber aufzuklären. Sie sprachen die Base als höheres Ringhomologes des Tropinons an und *Piccinini*[2]) hat diese Erkennntis durch ergänzende Reaktionen vertieft. Er hat auch einige Anhaltspunkte für die Konstitution des Pelletierins gegeben.

In der Neuzeit sind die Alkaloide der Granatbaumrinde von *K. Hess*[3]) und seinen Mitarbeitern einem gründlichen Studium unterzogen worden. Er hat zunächst festgestellt, daß Isopelletierin nicht existiert, dann die Konstitution des Pelletierins, Pseudopelletierins, Methylpelletierins und Methyl-isopelletierins aufgeklärt, sowie eine dem Methyl-isopelletierin sehr nahe stehende Verbindung künstlich dargestellt.

Darstellung der Alkaloide des Granatapfelbaumes.

Um die Basen zu gewinnen, wird nach *Tanret*[4]) die zerkleinerte Granatbaumrinde mit Kalkmilch vermischt und das Gemenge mit Chloroform ausgezogen. Die Chloroformlösung schüttelt man mit überschüssiger verdünnter Schwefelsäure durch. Aus der schwefelsauren Lösung scheidet man die Basen vermittelst Natronlauge ab und nimmt sie in Äther auf. Beim Verdunsten des Lösungsmittels hinterbleibt ein Rückstand, aus dem sich Kristalle ausscheiden. Sie werden von der Mutterlauge durch Absaugen getrennt und nach dem Trocknen aus siedendem Petroläther kristallisiert. Das Pelletierin scheidet sich in wasserfreien, prismatischen Tafeln ab, die bei 48° schmelzen.

Die übrigen, oben erwähnten Alkaloide der Granatwurzelrinde werden folgendermaßen erhalten. Man extrahiert aus der mit Kalkmilch vermischten fein pulverisierten Rinde zunächst sämtliche Basen mit Chloroform und entzieht sie der Chloroformlösung mit Salzsäure. Vermischt man nun die so erhaltene Lösung der Salze mit überschüssigem Natriumkarbonat, so nimmt Chloroform aus derselben Methyl- und Pseudopelletierin auf. Ätzkali scheidet dann aus der extrahierten Flüssigkeit Pelletierin ab, welches nun ebenfalls mit Chloroform ausgeschüttet werden kann. Methyl- und Pseudopelletierin dagegen können durch Äther getrennt werden, aus welchem das Pseudopelletierin ziemlich leicht kristallisiert. Da Methylpelletierin bei 215°, Pseudopelletierin bei 246° siedet, lassen sich beide auch durch fraktionierte Destillation trennen.

---

[1]) *G. Ciamician* und *P. Silber*, Ber. d. Deutsch. chem. Ges. Bd. **25**. S. 1601 (1892); Bd. **26**. S. 156 (1893); Bd. **26**. S. 2738 (1893); Bd. **27**. S. 2850 (1894); Bd. **29**. S. 481 (1896); Bd. **29**. S. 490 (1896); Bd. **29**. S. 2975 (1896).

[2]) *A. Piccinini*, Atti R. Accad. dei Linc. Roma [5]. Bd. **8**. I. S. 392 (1899); Gazz. chim. ital. Bd. **29**. II. S. 104 (1899).

[3]) *K. Hess* und Mitarbeiter, Ber. d. Deutsch. chem. Ges. Bd. **50**. S. 368, 1192, 1386 (1917).

[4]) *Tanret*, Bull. soc. chim. T. **32**. p. 466 (1879); Compt. rend. T. **88**. p. 716; T. **90**. p. 695.

Den von *Tanret* beschrittenen eben angedeuteten Weg zur Trennung der Pelletierin-Alkaloide fanden *Hess* und *A. Eichel* bei einer Wiederholung ungeeignet.[1]) Auch erwies sich eine Trennung durch fraktionierte Fällung mit Pikrinsäure nicht als geeignet. Dank der Kenntnis des Pelletierins als eine sekundäre Base und der Feststellung der tertiären Natur des Methylpelletierins konnten sie durch Behandlung des Basengemisches mit chlorkohlensaurem Äthyl das sekundäre Pelletierin in ein hochsiedendes Urethan (Siedepunkt 173—174° bei 21 *mm*) überführen, von dem durch Destillation das erheblich niedriger siedende Methyl-isopelletierin (Siedepunkt 105—106°, 15 *mm*) leicht abzutrennen war. Durch Verseifen mit Säuren läßt sich das Pelletierin-Urethan wieder spalten und die sekundäre Base zurückgewinnen.

Sie schlagen also folgenden Trennungsgang der in der Granatapfelbaumrinde vorkommenden drei Alkaloidformen: Pelletierin, Methylisopelletierin und Pseudopelletierin, vor. Nach dem Abtrennen der Gesamtalkaloide aus dem Pflanzenmaterial wird die erhaltene saure Lösung ohne weiteres mit überschüssigem Natriumhydroxyd versetzt und im Extraktionsapparat (Modell *Kempf*) mit Äther extrahiert. Nach dem Trocknen über Pottasche und nach dem Filtrieren von abgeschiedenen harzigen Anteilen wird im Vakuum fraktioniert destilliert. Neben einem Vorlauf von niedersiedenden Anteil erhält man in einer um zirka 100—120° liegenden Fraktion die Mischung von Pelletierin und Methyl-isopelletierin, während bei 145° das Pseudopelletierin überzugehen beginnt, das alsbald in der Vorlage kristallin erstarrt. Man kann dann auch die Destillation unterbrechen und den Kolbenrückstand ohne weiteres durch Aufnahme in Petroläther und Einstellen in Eiswasser zur Kristallisation bringen. Die Mischung von Pelletierin und Methyl-isopelletierin wird mit Chlorameisensäureester behandelt und so das Methyl-isopelletierin abgetrennt. Das Urethan des Pelletierins verseift sich zwar glatt beim Kochen mit Natronlauge. Dabei verharzt aber das Pelletierin vollends. Besser gelingt die Spaltung durch Erhitzen mit konzentrierter Salzsäure im Einschlußrohr bei ca. 125—130°.

Die Eigenschaften der Alkaloide und ihrer zum Nachweis geeigneten Abkömmlinge sind mit denjenigen von Verbindungen, die ihnen in der Konstitution nahe stehen, von *Hess* [1]) in nachfolgender Tabelle zusammengestellt. Die in Klammern beigefügten römischen Zahlen beziehen sich auf die Zusammenstellung S. 108 ff.

Pelletierin und Pseudopelletierin.

(Formel II und IV, S. 108.)

Abbau des Pelletierins. Die Zusammensetzung des Pelletierins hat *Tanret* durch Analyse des Chlorplatinates und Chlorhydrates

[1]) *K. Hess* und *Annaliese Eichel*, Ber. d. Deutsch. chem. Ges. Bd. 50. S. 1386 (1917).

Zusammenstellung:

	Siedepunkt	Optische Drehung	Pikrat	Bromhydrat	Semikarbazon	Semichlorhydrat	Urethan
Pelletierin (I)	106° 21 *mm*	inaktiv	150—151°	140°	—	188° u. Z.	Siedepunkt 173—174° 20—21 *mm*
1-(α-Piperidyl)-propan-2-on (XI)	108—111° 24 *mm*	„	113—114°	179°	—	164—165° u. Z.	Fp. 209°
Iminoketon aus Conhydrin (X)	94° 18 *mm*	Sulfat $[\alpha]_D^{23} = -7\cdot80^0$	92°	—	—	—	—
dl-Methyl-isopelletierin (VII) .	114—115° 24 *mm*	inaktiv	158°	151—152°	169°	208—209° u. Z.	—
1-(α-N-Methylpiperidyl)-propan-2-on (VI)	104—109° 16 *mm*	„	136—137°	—	142—143°	183° u. Z.	—
Methyliertes Pelletierin (II) .	98—102° 14 *mm*	„	—	152°	—	168—169° u. Z.	—
d-Pelletierin (*Tanret*[1])(?). . .	195° norm. Druck[1])	Sulfat $[\alpha]_D = -30^0$	—	—	—	—	—
d-Methyl-isopelletierin (*Tanret*[1])(?).	215° „ „ [1])	salzsaures Salz $[\alpha]_D = +23^0$	—	—	—	—	—

[1]) *Tanret*, Compt. rend. T. **90**. p. 696 (1880).

als $C_8H_{15}NO$ gefunden. Der Stickstoff ist sekundär gebunden. Dies wurde durch die quantitative Bildung von Säureamidderivaten sowie durch einen Alkylierungsversuch einwandfrei bewiesen: mit Acetylchlorid und Natronlauge wurde das nur noch kaum basisch reagierende N-Acetylpelletierin, ein dickes, gegen Luftsauerstoff ganz beständiges Öl, erhalten, mit Benzoylchlorid das neutrale, in schönen Kristallen erscheinende N-Benzoyl-pelletierin.

Mit Hilfe der von *Hess*[1]) ausgearbeiteten Methylierung von Hydraminen und Aminoketonen mit Formaldehyd und Ameisensäure konnte das Pelletierin quantitativ in ein Methyl-pelletierin (Formel II, S. 108) übergeführt werden. Selbst bei Überschuß des Reagenses trat nur eine Methylgruppe ein, wodurch sich der sekundäre Charakter der Base bestätigt.

Der Sauerstoff im Pelletierin ist in Form einer Carbonylgruppe gebunden. Das zeigte die Bildung eines Semicarbazons.

Aus allem ergibt sich die Feststellung, daß die Kohlenstoffatome des Pelletierins nicht in einem bicyclischen System etwa wie im Pseudopelletierin zusammengeschlossen sind, daß sie auch nicht an einer Stelle eine doppelte Bindung eingegangen haben, sondern die festgestellte Verteilung der Wasserstoffatome zwingt bei dem Gehalt von 15H auf 8C, daß es sich im Pelletierin zum mindesten um eine offene Kette handelt, wenn man zunächst einmal das Vorhandensein eines Piperidin- oder Pyrrolidin-Ringes aus Wahrscheinlichkeitsgründen annehmen will. *K. Hess* und *A. Eichel*[2]) konnten feststellen, daß sich Pelletierin nur mit einem Mol. Benzaldehyd, nur mit einem Mol. Oxalester, und daß sich Benzoylpelletierin, sei es mit alkalischen oder sauren Kondensationsmedien, nur mit einem Mol. Amylnitrit kondensiert. Daraus ergibt sich der Schluß, daß nur eine reaktionsfähige Methylengruppe in Nachbarschaft zu .CO. steht. Eine Gruppierung $.CH_2.CO.CH_2$ (bzw. $.CH_2.CO.CH_3$) muß also zugunsten einer Aldehydgruppe $.CH_2.CH:O$ oder Acetyl- bzw. Propionylgruppe

$$\diagup\dot{C}H.CO.CH_3,\quad \diagup\dot{C}H.CO.CH_2.CH_3$$ oder einer Ringgruppierung

zurückgestellt werden.

Das Pelletierinmolekül $C_8H_{15}NO$ kann man also nach diesen Ausführungen bis jetzt folgendermaßen auflösen: $C_6H_{12}(NH)\,(.CO.CH_2.)$.

Unter den Gruppierungen, die für die Seitenkette in Frage kommen, war demnach die Möglichkeit einer Anordnung mit Aldehydgruppe sehr wahrscheinlich,

$$CH_2.C\begin{matrix}\nearrow O\\ \searrow H\end{matrix}\ .$$

---

[1]) *K. Hess*, loc. cit. S. 370.

[2]) *K. Hess* und *Annaliese Eichel*, Ber. d. Deutsch. chem. Ges. Bd. 50. S. 1192 (1917).

Sie ließ sich einwandfrei nachweisen. Mit Hydroxylamin läßt sich das Pelletierin in ein Oxim überführen, das mit Fünffachchlorphosphor in Phenetollösung in ein Nitril übergeht. Somit enthält es eine Aldehydgruppe. Dieser entsprechend, läßt sich das Pelletierin unter Aufnahme von einem Atom Sauerstoff in eine Aminosäure überführen. Das Nitril läßt sich mit Alkalien verseifen, und man gewinnt so eine Säure von der Zusammensetzung $C_8H_{15}NO_2$. Es ist die von *Löffler* und *Kaim* [1]) synthetisch bereitete β-Hexahydro-2pyridyl-propionsäure von der Formel I. Dadurch ergibt sich in einfacher Weise die Konstitution des Pelletierins als ein Iminoaldehyd von der Formel II. Das Pelletierin ist also ein oxydierter Abkömmling des Coniins (III). Es ist auch gelungen, das Alkaloid durch Reduktion in das Coniin überzuführen. Das Pelletierin liefert mit Hydrazinhydrat ein Hydrazon, das nach dem Erhitzen mit Natriumäthylat racemisches Coniin gibt.

Die Aufklärung des Pelletierins als einer Form von der Konstitution II bietet nun mancherlei Interesse im Zusammenhang mit seinem gleichzeitig in der Pflanze vorkommenden Begleiter, dem schon längst erkannten Pseudopelletierin (IV). In welchem wirklichen Zusammenhang beide Formen im biologischen Prozeß stehen, ist heute noch nicht zu sagen. Der überaus empfindliche Charakter des Pelletierins läßt aber die Vermutung berechtigt erscheinen, daß das Molekül eine Zwischenform bei der Bildung des stabilen Pseudopelletierins sein kann.

I. Ring: CH_2, H_2C, CH_2, H_2C, NH, $CH.CH_2.CH_2.COOH$

Pelletierinsäure

II. ← Ring: CH_2, H_2C, CH_2, H_2C, NH, $CH—CH_2.CH_2.C\langle^{O}_{H}$

Pelletierin

↓

III. Ring: CH_2, H_2C, CH_2, H_2C, NH, $CH.CH_2.CH_2.CH_3$

Coniin

IV. CH_2, H_2C, CH_2, HC, CH, N, CH_3, H_2C, CH_2, CO

Pseudopelletierin

Pelletierin-oxim. 6,6 *g* Pelletierin-hydrobromid werden mit 2,5 *g* Hydroxylamin-chlorhydrat in 20 cm^3 Wasser gelöst und dann mit 6,5 *g* Natriumhydroxyd in 10 cm^3 Wasser versetzt. Nach 14stündigem Stehen bei Zimmertemperatur wird mit Kohlensäure bis zur beginnenden

[1]) *K. Löffler* und *H. Kaim*, Ber. d. Deutsch. chem. Ges. Bd. 42. S. 97 (1909).

Trübung behandelt und mit Pottasche das Oxim vollends abgeschieden. Mit Äther läßt es sich bequem abtrennen.

Nach dem Abdunsten dieses erstarrt es, zumal durch Impfen mit einigen Kristallen. Die Substanz läßt sich aus Petroläther, in dem sie in der Wärme leichter löslich ist als in der Kälte, umlösen. Sie hat dann den Schmelzpunkt 96—97°.

Umwandlung des Pelletierin-oxims in das Nitril. 4,4 *g* Oxim werden in 10 cm^3 wasserfreiem Phenetol warm gelöst und die abgekühlte Lösung langsam, ohne die dabei auftretende Erwärmung aufzuhalten, in eine Lösung von frisch sublimiertem Phosphorpentachlorid eingetragen. Die letztere Lösung wird durch warmes Auflösen von 9 *g* Substanz in 30 cm^3 Lösungsmittel erhalten. Eine solche Lösung ist vollkommen klar, hat gelb-rötliche Farbe und ändert sich darin auch nicht beim Abkühlen. Sie entwickelt keine Salzsäure. Diese tritt erst unter gleichzeitiger Entfärbung auf, wenn die Oximlösung zugegeben wird. Hiebei scheidet sich ein nur wenig verfärbter schmieriger Niederschlag ab, der vermutlich das Chlorhydrat des Nitrils enthält. Nach der Reaktion wird die gesamte Reaktionsmasse im Vakuum bei 75 bis 80° eingedunstet und dann unter Kühlung mit Wasser aufgenommen. Der Lösung wird noch anhaftendes Phenetol durch gründliches Ausschütteln mit Äther entzogen. Aus der salzsaueren Lösung scheidet sich auf Zusatz von Alkali das Nitril als ein basisches Öl ab, das mit Äther gesammelt wird. Nach dem Trocknen über Pottasche und vorsichtigem Abdestillieren des Äthers bei gewöhnlichem Druck geht das Präparat bei 105—108°, Ölbad 120—135° im Vakuum von 15 *mm* über. Das in diesem Öl enthaltene Nitril ist mit einer anderen Base vermischt, die sehr luftempfindlich ist und die abzutrennen durch Destillation nicht gelingt. Da das Nitril ein sehr schwer lösliches, gut kristallisierendes Pikrat bildet, so gelingt hierüber der Weg zur Reinigung. 1,7 *g* des Rohöls werden in wenig Alkohol gelöst und zu der Auflösung von 2,9 *g* Pikrinsäure in 45 cm^3 Alkohol gegeben. Sofort fällt das Pikrat in Form feiner Nadeln aus vom Schmelzpunkt 175—176°. Das Nitril läßt sich daraus mit 33%iger Natronlauge abscheiden. Durch Extraktion im *Kempf*schen Apparat läßt es sich mit Äther aufnehmen. Siedepunkt 104 bis 106° (Ölbad 120—130°) bei 15 *mm*.

Überführung des Pelletierins in Piperidylpropionsäure (Pelletierinsäure, Formel I, S. 108). Mit Chromsäure in schwefelsaurer Lösung läßt sich das Pelletierin nicht zu der angegebenen Propionsäure oxydieren. Ein Teil der Base wird unverändert zurückgewonnen, ein anderer unter Ammoniakbildung weitgehend verändert. Auch Wasserstoffsuperoxyd und ammoniakalische Silberlösung haben nicht zum Ziel geführt. Um das Pelletierin in die entsprechende Säure überzuführen, empfiehlt es sich, vom vorstehend beschriebenen Nitril auszugehen. Das Nitril wird mit einer 5%igen alkoholischen Kaliumhydroxydlösung kurze Zeit auf dem Wasserbade er-

wärmt und die Reaktionslösung im Vakuum nach dem Ansäuern mit konzentrierter Salzsäure eingedunstet. Die trockene Kristallmasse wird mit Alkohol ausgezogen und der nach dem Abdunsten des Alkohols hinterbleibende Rückstand noch 1 Stunde mit alkoholischer Salzsäure gekocht. Der von Alkohol und Salzsäure befreite Reaktionsrückstand erstarrt bald zum größten Teil. Nach dem Auswaschen mit kaltem Aceton lassen sich die vom Sirup befreiten Nädelchen gut aus warmem Aceton umlösen. Der Schmelzpunkt der Kristalle liegt bei 122°, d. i. genau derselbe, den *Löffler* und *Kaim* für das auf anderem Wege gewonnene Äthylester-Hydrochlorid angeben.

Hydrazon des Pelletierins. Aus 6,6 *g* Pelletierin-hydrobromid wird die Base abgeschieden und ihre konzentrierte alkoholische Lösung mit 10 *g* Hydrazinhydrat 4 Stunden am Rückfluß gekocht. Dann wird im Vakuum bei 50° eingedunstet, wobei sich das Hydrazon schon ölig abscheidet. Nach Aufnahme der Emulsion mit wenig Wasser, wobei klare Lösung eintritt, wird mit Kalilauge abgeschieden und das Öl im Äther gesammelt. Nach dem Trocknen über gepulvertem Kaliumhydroxyd wird im Vakuum abdestilliert. Siedepunkt 150°, Ölbad 170 bis 180° bei 20 *mm*.

Spaltung des Hydrazons mit Natriumäthylat, Überführung des Pelletierins in dl-Coniin.

3 *g* Hydrazon werden mit einer Lösung von 3 *g* Natrium in 30 cm^3 wasserfreiem Äthylalkohol im Bombenrohr 8 Stunden auf 156—170° in einem Paraffinbade erhitzt. Zur Vermeidung von Feuchtigkeit wird die Alkoholatlösung im Rohr selbst dargestellt. Nach der Reaktion ist starker Druck im Rohr, die Lösung wasserhell geblieben. Es wird mit 40 cm^3 Wasser verdünnt, mit 20 cm^3 konzentrierter Salzsäure angesäuert und im Vakuum eingedunstet. Der Rückstand wird mit Kalilauge aufgenommen, wobei sich ein narkotisch riechendes Öl abscheidet, und dieses mit Wasserdampf abgetrieben. Das mit verdünnter Salzsäure bis zur sauren Reaktion angesäuerte Destillat wird im Vakuum eingedunstet. Dabei scheidet sich das Reaktionsprodukt in langen, prismischen Nadeln ab. Der fast schneeweiße kristalline Rückstand wird mit kaltem Azeton durchgerührt und aus Alkohol umkristallisiert. Dabei wird das Chlorhydrat des Reaktionsprodukts in oft millimeterlangen Nadeln erhalten. Schmelzpunkt 115—116°, bei vorhergehendem Weichwerden bei 113°. Ausbeute 1,4 *g*. Es ist das Chlorhydrat des dl-Coniins, welches noch weiter durch das Platinat und Cadmiumjodid-Doppelsalz identifiziert werden kann.

Zerlegung des Pelletierins in die optischen Antipoden.[1])

Das in der Natur vorkommende Pelletierin ist optisch inaktiv. Man begegnet bei der Verarbeitung des Pflanzenmaterials keiner akti-

[1]) *K. Hess* und *Annaliese Eichel*, Ber. d. Deutsch. chem. Ges. Bd. 51. S. 741 (1918).

ven Form des Alkaloids, und gegenteilige Angaben von *Tanret* sind unrichtig. Da die Base ein asymmetrisches Kohlenstoffatom enthält, so läßt sie sich in die optisch aktiven Formen spalten, die sich allerdings verhältnismäßig leicht, schon beim Destillieren, racemisieren. Die Spaltung verläuft glatt über die Bitartrate.

d-Pelletierin-d-Bitartrat. 20,10 *g* Pelletierin werden in die Auflösung von 27,75 *g* d-Weinsäure in 41 cm^3 Wasser eingetragen. Hierbei tritt heftige Erwärmung ein. Die Lösung wird allmählich im Vakuumexsikkator über konz. Schwefelsäure eingedunstet. Nach etwa 4 Wochen tritt die erste Kristallbildung ein, die sich dann auf Zusatz von Alkohol rasch vermehrt. Nach dem Abnutschen, Auswaschen mit absolutem Alkohol und Trocknen beträgt die Ausbeute 8,3 *g*. Schmelzpunkt 129°. Nach nochmaligem Umkristallisieren aus absolutem Alkohol, wobei für 8,3 *g* Substanz 30 cm^3 benötigt werden, ändert sich der Schmelzpunkt nicht.

$$[\alpha]^{20}_{\text{Gasglühlicht}} = +19{,}48^\circ.$$

l-Pelletierin-l-Bitartrat. Die nach dem Abnutschen der Kristallmasse des d-Pelletierin-Bitartrats erhaltene Mutterlauge wird durch Abdunsten im Vakuum vom Alkohol befreit, der hinterbliebene Sirup in wenig Wasser gelöst, mit Äther überschichtet, stark alkalisch gemacht und wiederholt ausgeäthert. Die ätherische Lösung hinterläßt nach der Destillation 17,7 *g* eines Materials vom Siedepunkt 106—107°, Ölbad 136—160°, bei 22 *mm*. 5,6 *g* von diesem Präparat werden zu einer Auflösung von 5 *g* l-Weinsäure in 10 cm^3 Wasser gegeben, wobei auch wieder starke Erwärmung eintritt. Nach dem Abdunsten des Wassers im Vakuumexsikkator über konz. Schwefelsäure und Verreiben des Sirups mit etwa 15 cm^3 absolutem Alkohol tritt nach 5 Tagen allmähliche Kristallisation ein. Nach dem Abnutschen, Auswaschen mit absolutem Alkohol und Trocknen beträgt die Ausbeute ca. 2,5 *g*. Schmelzpunkt 129°, der sich nach nochmaligem Umlösen nicht ändert.

$$[\alpha]^{20}_{\text{Gasglühlicht}} = -19{,}62^\circ.$$

d-Pelletierin. Wegen der leichten Racemisierung ist folgende Arbeitsmethode einzuhalten: 2,0334 *g* d-Pelletierin-Bitartrat (enthält 0,8357 *g* Base) werden in 1,5 cm^3 Wasser gelöst, mit Äther überschichtet und dann mit einer auf 0° abgekühlten Auflösung von 3,58 *g* Kaliumhydroxyl in 3 cm^3 Wasser versetzt. Nach dem erschöpfenden Durchschütteln mit Äther wird die ätherische Lösung mit Pottasche getrocknet, filtriert und nun mit 5,92 cm^3 n-Schwefelsäure (enthält 0,5803 *g* Schwefelsäure, die zur Bildung der Menge des Sulfates erforderlich ist, die der angewandten Menge Base entspricht) so lange geschüttelt, bis der Äther nicht mehr alkalisch reagiert. Dann wird durch einen Luftstrom die abgehobene wässerige Lösung von darin ge-

löstem Äther befreit und nun soviel Wasser zugesetzt, daß das Lösungsmittel insgesamt 11,6116 *g* beträgt. $d_4^{18} = 1{,}0127$; $\alpha = +39'10''$ (1 *dm*-Makropolarisationsrohr).

$$[\alpha]^{18}_{\text{Gasglühlicht}} = +5{,}22^\circ.$$

l-Pelletierin. Auch hier wird, wie oben beschrieben, verfahren. 0,1558 *g* l-Pelletierin-l-Bitartrat (entspricht 0,0755 *g* Base), 0,6 cm^3 n-Schwefelsäure (entspricht 0,0590 *g* H_2SO_4), insgesamt 1,3691 *g* Lösungsmittel. $d_4^{18} = 1{,}0120$, $\alpha = -32'00''$ (1 *dm*-Mikropolarisation nach *E. Fischer*).

$$[\alpha]^{18}_{\text{Gasglüh-licht}} = -\frac{0{,}533 \times 1{,}3691}{0{,}1345 \times 1{,}0120} = -5{,}33^\circ.$$

Methyl-isopelletierin (1-(α-N-Methylpiperidyl)-propan-1-on).

(Formel VII, S. 115.)

Die Zusammensetzung des Methyl-isopelletierins entspricht der Formel $C_9H_{17}NO$, von seinen Salzen kristallisiert am besten das Bromhydrat, von *Picinini* ist die carbonylhaltige Natur der Base festgelegt worden. Nach der Aufklärung des Pelletierins lag die Vermutung nahe, daß Methyl-isopelletierin der entsprechende methylierte Aminoaldehyd sei. Dies hat sich jedoch nicht bestätigt. Das durch Methylierung des Pelletierins mit Formaldehyd und Ameisensäure entstehende tertiäre Derivat (Formel II, S. 115) ist von Methyl-isopelletierin verschieden. Die Konstitution des Alkaloids wurde vor kurzem von *Hess* und *Annaliese Eichel* mittels ähnlicher Umwandlungen aufgeklärt, wie sie im Vorstehenden beim Pelletierin geschildert wurden.

Abbau. Entsprechend der Umwandlung von Pelletierin in Coniin (Formel III, S. 115) wurde Methyl-isopelletierin über das Hydrazon (IV), das sich sehr leicht bildet, zum sauerstofffreien Amin reduziert. Das Umwandlungsprodukt ist von *J. v. Braun* [1]) aus den Schierlingsalkaloiden als optisch-inaktives Methylconiin (V, S. 115) isoliert und mit einem synthetisch aufgebauten inaktiven Methylconiin identifiziert worden. Die Synthese gelang leicht durch Methylierung von inaktivem Coniin mit Formaldehyd und Ameisensäure.

Nachdem für die Auffassung des Methyl-isopelletierins das Kohlenstoffskelett festgelegt war, blieb noch die Frage nach der Carbonylgruppe. Die Ungleichheit mit methyliertem Pelletierin (II) ließ noch für die Konstitution die Wahl zwischen 1-(α-N-Methylpiperidyl)-propan-1-on (VI) und 1-(α-N-Methylpiperidyl)-propan-2-on (VII). 1-(α-N-Methylpiperidyl)-propan-2-on haben *Hess* und *Eichel* [2]) kürzlich synthetisch bereitet; es ist total von der natürlichen Base verschieden.

---

[1]) *J. v. Braun*, Ber. d. Deutsch. chem. Ges. Bd. 38. S. 3108 (1905).

[2]) *K. Hess* und *Annaliese Eichel*, Ber. d. Deutsch. chem. Ges. Bd. 50. S. 361 (1917).

Demnach bleibt für das Methyl-isopelletierin nur die Form des 1-(α-N-Methylpiperidyl)-propan-1-ons übrig. Methyl-isopelletierin hat also die Carbonylgruppe in α-Stellung zum Ring.

Hierdurch ist noch eine andere Beziehung zu den Alkaloiden der Schierlingspflanze gegeben. Das von *Wertheim* im Schierling entdeckte Conhydrin hat nach den Untersuchungen von *A. W. v. Hofmann*, *A. Ladenburg*, *C. Engler*, *R. Willstätter* und *K. Löffler*[1]) eine Konstitution, für die die Auswahl zwischen folgenden beiden Formeln besteht:

1. Piperidinring (NH) — $CH(OH).CH_2.CH_3$

2. Piperidinring (NH) — $CH_2.CH(OH).CH_3$

Löffler hat zuletzt der Form 1 den Vorzug gegeben. War die Auffassung richtig, so mußte sich das Conhydrin in das Methyl-isopelletierin überführen lassen. Die Methylierung des Iminoketons aus Conhydrin ließ sich nun mit Dimethylsulfat durchführen. Das erhaltene tertiäre Iminoketon ist mit Methyl-isopelletierin identisch.

Durch die Überführung des Conhydrins in das Methyl-isopelletierin ist die Frage nach der Konstitution des Conhydrins entschieden. Das Conhydrin hat die Oxygruppe in der Seitenkette in α-Stellung zum Piperidinring, seine Konstitution ist die eines 1-(α-Piperidyl)-propan-1-ols.

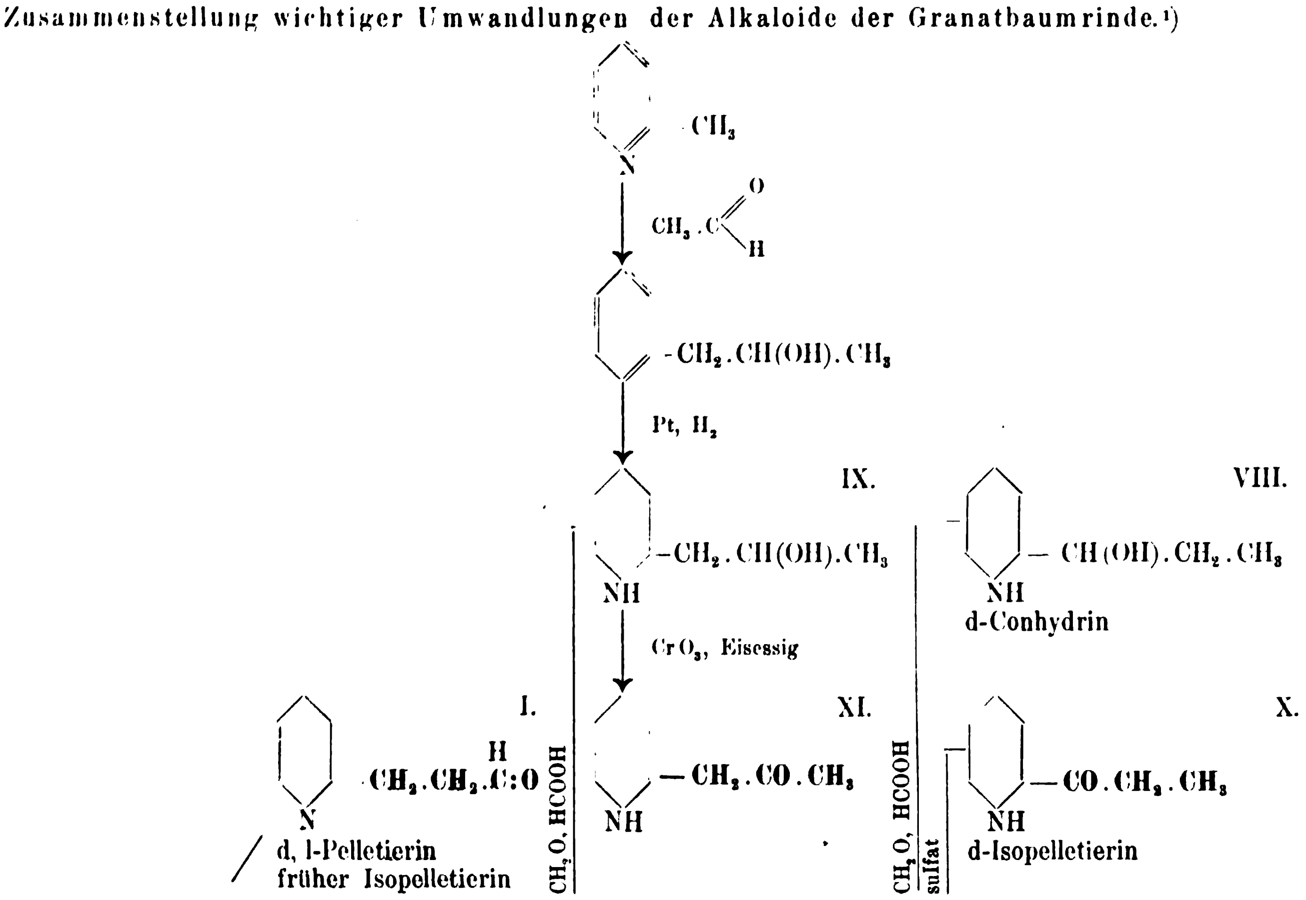
Hydrazon des Methyl-isopelletierins. 4,5 *g* Base werden in 30 *cm*³ Äthylalkohol mit 12 *g* Hydrazinhydrat 3 Stunden unter Rückfluß gekocht. Nach der Reaktion wird der Alkohol im Vakuum abgedunstet und die zurückbleibende ölige Emulsion nach dem Versetzen mit Kalilauge ausgeäthert, die ätherische Lösung mit gepulvertem Kaliumhydroxyd getrocknet und abdestilliert. Siedepunkt 154 bis 155°, Ölbad 179—190°, bei 29 *mm*.

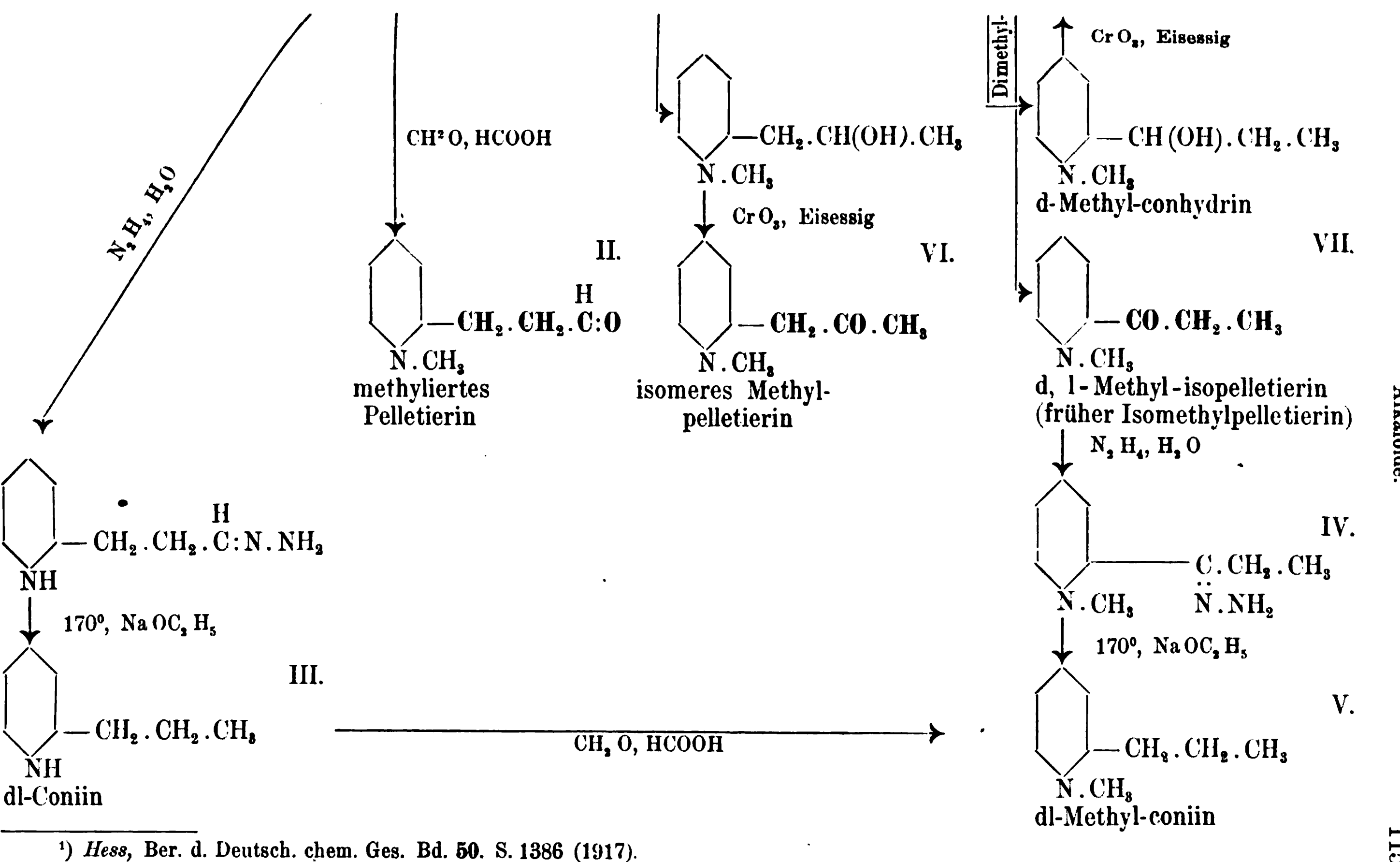
Die Substanz ist ein klares, wasserhelles, etwas sirupöses Öl. Sie hat einen angenehmen, aromatischen, etwas basischen Geruch.

Spaltung des Hydrazons mit Natriumäthylat. dl-Methyl-coniin. 2 Bombenrohre mit je 1,5 *g* Substanz, 1,5 *g* Natrium und 25 *cm*³ Alkohol (das Natriumalkoholat wird im Rohr selbst bereitet) werden 8 Stunden von 150—170° im Paraffinbad erhitzt. Nach der Reaktion ist starker Druck im Rohr. Der Inhalt aus beiden Rohren wird nach Zugabe von 40 *cm*³ Wasser mit 15 *cm*³ konzentrierter Salzsäure angesäuert, im Vakuum eingedunstet und der Rückstand nach dem Alkalisieren mit Wasserdampf abgetrieben. In dem Destillat schwimmt die wasserhelle, leicht bewegliche Base obenauf. Das Destillat wird mit Salzsäure angesäuert und im Vakuum eingedunstet. Der ölige

[1]) *K. Löffler*, Ber. d. Deutsch. chem. Ges. Bd. 42. S. 116, 929, 948 (1909).

Zusammenstellung wichtiger Umwandlungen der Alkaloide der Granatbaumrinde.[1])





[1]) *Hess*, Ber. d. Deutsch. chem. Ges. Bd. **50**. S. 1386 (1917).

Rückstand erstarrt beim Einstellen über Natronkalk im Exsikkator vollends zu einer schneeweißen Kristallmasse. Diese läßt sich aus Azeton oder Essigester gleich gut umlösen. Die Verunreinigung ist dabei schwerer löslich.

Beim langsamen Abkühlen der warmen Lösungen erscheint die Substanz in langen Nadeln, die den Schmelzpunkt 165—166° unter kurz vorhergehendem Weichwerden bei ca. 162° haben. Das Chlorhydrat wird mit konzentrierter Kalilauge zerlegt, die Base abgehoben und über Kalilauge destilliert. Siedepunkt 174° bei 746 *mm* mit freier Flamme.

Methylierung des Conhydrins mit Formaldehyd und Ameisensäure. 14,1 *g* Conhydrin werden mit 11,0 *g* 40%iger Formaldehydlösung (1/2 Mol. Überschuß) und 5,07 *g* wasserfreier Ameisensäure in 33,8 cm^3 Wasser 8 Stunden auf 130—140° im Paraffinbad erhitzt. Der Rohrinhalt ist schwach bräunlich verfärbt und zeigt starken Druck. Nach dem Alkalisieren scheidet sich das Reaktionsprodukt ab und kann mit Äther gesammelt werden. Nach dem Trocknen der ätherischen Lösung über Pottasche wird im Vakuum destilliert. Siedepunkt 102—103° bei 19—20 *mm*, Ölbad 132—140°, Ausbeute 13,3 *g*.

Oxydation des Methyl-conhydrins mit Chromsäure und Eisessig. 1-(α-Piperidyl)-propan-1-on. 5 *g* tertiäre Base werden in 100 cm^3 Eisessig unter Turbinieren allmählich mit der Auflösung von 4,76 *g* CrO_3 (über Chlorcalcium getrocknet) in 4,8 cm^3 H_2O und 13,4 cm^3 Eisessig versetzt, wobei die Reaktionstemperatur von 72° auf 93° gesteigert wird. Nach 15 Minuten ist die Reaktion beendet. Dann wird noch 40 Minuten zum Sieden erhitzt. Die Reaktionslösung wird im Vakuum vom Eisessig möglichst befreit, mit konzentrierter Natronlauge alkalisiert und dann das Reaktionsprodukt im Wasserdampfstrom abgetrieben. Das Destillat wird mit Salzsäure angesäuert, auf wenige cm^3 eingeengt, mit Natron alkalisiert und ausgeäthert. Nach dem Trocknen über Pottasche ergibt das Reaktionsprodukt sofort den einheitlichen Siedepunkt 95—96°, Ölbad 116—130°, bei 19 *mm*.

Methylierung des 1-(α-Piperidyl)-propan-1-ons. 1-(α-N-Methyl-piperidyl)-propan-1-on. 3,1 g Base werden in 9 cm^3 Wasser gelöst und mit 1,5 *g* Dimethylsulfat unter Umschütteln versetzt. Dabei tritt Erwärmung ein. Nach der Reaktion wird mit Alkali versetzt und das sich abscheidende Öl mit Äther ausgeschüttelt. Dabei bleibt etwas quaternäre Ammoniumbase als ätherunlösliches Öl zurück. Das tertiäre Amin, das sich schon durch seinen auffallend aromatischen Geruch als ein mit Methylpelletierin nahe verwandtes Öl zu erkennen gibt, wird in der üblichen Weise isoliert. Siedepunkt 105—107° (Ölbad 123—130°) bei 26 *mm*.

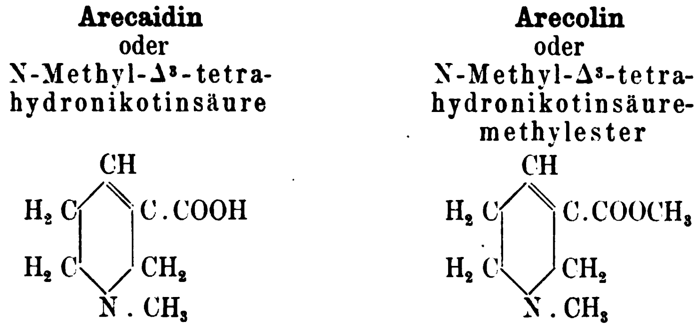
Die Schmelzpunkte des Pikrats, des Semikarbazons usw. stimmen mit denen des Methyl-isopelletierins überein.

Die Spaltung des Methyl-isopelletierins in die optischen Antipoden[1]) ist in gleicher Weise mit d- und l-Weinsäure durchgeführt worden, wie die auf S. 111 beschriebene Spaltung des Pelletierins. Auch hier hat sich ergeben, daß eine aktive Form des Alkaloids in Punica granatum nicht vorkommt und der von *Tanret* beobachtete Drehungswert Verbindungen angehört, die mit dem Methyl-isopelletierin nichts zu tun haben.

Alkaloide der Arecanuß.

Arecaidin oder N-Methyl-Δ^3-tetrahydronikotinsäure

Arecolin oder N-Methyl-Δ^3-tetrahydronikotinsäuremethylester



Die Areca- oder Betelnüsse, die Samen der Arecapalme (Areca Catechu) enthalten die folgenden Alkaloide, welche sich darin in Verbindung mit Gerbsäure neben einer kleinen Menge Cholin vorfinden[2]): Arecaidin $C_7H_{11}NO_2 + H_2O$, Arecolin $C_8H_{13}NO_2$, Guvacin $C_6H_9NO_2$. Arecain $C_7H_{11}NO_2 + H_2O$, welches der Entdecker der Alkaloide, *Jahn*, noch anführt, wurde neuerdings identisch mit Arecaidin erwiesen. Den Methylester des Guvacins hat in jüngster Zeit *Hess* [3]) in der Arecanuß nachgewiesen und als Guvacolin bezeichnet. Man kultiviert die Arecapalme in Vorder- und Hinterindien, da die Betelnuß in großen Quantitäten zum Betelkauen verbraucht wird. Zu dem Ende werden die Nüsse mit etwas Kalk und den Blättern des Betelpfeffers gekaut. Die berauschende Wirkung, die dem Betelkauen folgt, ist aber nur teilweise den in der Betelnuß vorhandenen Alkaloiden zuzuschreiben.[4])

Das Arecolin ist das Hauptalkaloid der Betelnuß und findet sich darin in einer Menge von 0,1%. Es ist eine ölige, farb- und geruchlose Flüssigkeit vom Siedepunkt 209°, die mit Wasserdämpfen flüchtig ist.

---

[1]) *K. Hess* und *A. Eichel*, Ber. d. Deutsch. chem. Ges. Bd. 51. S. 741 (1918).

[2]) Nach den Versuchen von *O. Tunmann* [Zur Mikrochemie der Arecanuß. Pharm. Post. Bd. 44. S. 703 (1911)] sind die Alkaloide der Arecanuß nur in den Endospermzellen enthalten, während das Ruminationsgewebe alkaloidfrei ist. Zum Nachweis benutzt man mit gutem Erfolge Pikrolonsäure. Legt man in eine Lösung von 0,1 *g* in 3 *g* Alkohol und 2 *g* Wasser mikroskopische Schnitte ein, so bilden sich nach etwa 2 Tagen in den Endospermzellen schöne, charakteristische Sphärokristalle. Bei der Mikrosublimation scheiden sich Kristalle von Fettsäuren aus.

[3]) *Hess*, Ber. d. Deutsch. chem. Ges. Bd. 51. S. 1004 (1918).

[4]) *Tschirch*, Indische Nutz- und Heilpflanzen.

Das Arecaidin kommt in einer Menge von etwa 0,07% in der Betelnuß vor. Es kristallisiert mit einem Molekül Kristallwasser in Tafeln; nach dem Entwässern schmilzt es unter Zersetzung bei 223—224°. Es löst sich leicht in Wasser, sehr schwer in absolutem Alkohol, gar nicht in Äther, Chloroform und Benzol.

Zur Isolierung der Basen wird das Gemenge derselben mit Wasser, dem man auf 1 *kg* Samen 2 *g* konzentrierte Schwefelsäure zugesetzt hat, dreimal kalt ausgezogen, die abgepreßten und filtrierten Auszüge bis etwa auf das Gewicht des angewandten Rohmaterials eingedampft und nach dem Erkalten und abermaligen Filtrieren mit Kaliumwismutjodid und Schwefelsäure gefällt; hierbei ist ein Überschuß des Fällungsmittels, welches lösend auf die abgeschiedenen Doppelsalze wirkt, zu vermeiden. Der rote, kristallinische Niederschlag wird nach einigen Tagen abfiltriert, ausgewaschen und durch Kochen mit Bariumkarbonat und Wasser zerlegt, wobei die Alkaloide in Lösung gehen. Die Flüssigkeit wird auf ein kleines Volumen eingedampft und mit genügend Bariumhydroxyd versetzt. Durch wiederholtes Ausschütteln mit Äther wird dann Arecolin ausgezogen.

Die rückständige Flüssigkeit wird hiernach mit Schwefelsäure neutralisiert und die Alkaloide durch aufeinander folgende Behandlung derselben mit Silbersulfat, Bariumhydroxyd und Kohlensäure frei gemacht. Die zur Trockene verdampfte Lösung der reinen Alkaloide wird mit kaltem, absolutem Alkohol oder Chloroform ausgezogen. Cholin geht hierbei neben Farbstoffen und anderen Körpern in Lösung.

Die Ausbeute an Arecolin beträgt 0,07—0,1%. Außerdem enthält die Droge Arecaidin in kleinen Mengen, welches leichter durch Verseifen von Arecolin erhalten wird, und Guvacin. Das Arecaidin bleibt in den Mutterlaugen zurück.

Guvacin ist in Wasser und verdünntem Alkohol etwas schwerer löslich als Arecaidin und scheidet sich daher aus der Lösung des Gemenges zuerst aus. Salzsäure und Methylalkohol greifen es nicht an, wodurch es sich von Arecaidin trennen läßt.

Die erste Synthese des Arecaidins durch *Jahns*[1]) gelang von der β-Pyridin-karbonsäure (Nikotinsäure) aus auf folgendem Wege: Getrocknetes nikotinsaures Kalium wird mit einem Überschuß von Methyljodid auf 150° erhitzt; es bildet sich ein zuerst von *Hantzsch*[2]) dargestelltes Jodmethylat des Nikotinsäuremethylesters, das mittels Chlorsilber in das Hydrochlorid übergeführt wird. Bei der Reduktion des letzteren mit Zinn und Salzsäure wird der Ester verseift unter gleichzeitiger Anlagerung von Wasserstoff an den Pyridinkern und es bildet sich gleichzeitig Methyltetrahydronikotinsäure und Methylhexahydronikotinsäure. Erstere ist identisch mit Arecaidin.

---

[1]) *Jahns*, Arch. d. Pharm. Bd. **229**. S. 669 (1892).
[2]) *Hantzsch*, Ber. d. Deutsch. chem. Ges. Bd. **19**. S. 31 (1886).

Eine zweite Synthese des Arecaidins und Arecolins ist in der Neuzeit von *Wohl* und *Johnsohn* [1]) durchgeführt worden. Dieselbe geht aus vom Methylamido-β-dipropionaldehyd-tetraäthylacetal

$$CH_3.N\begin{cases}CH_2.CH_2.CH(OC_2H_5)_2\\CH_2.CH_2.CH(OC_2H_5)_2\end{cases}.$$

Es liefert bei der Einwirkung von konzentrierter Salzsäure den N-Methyl-Δ^3-tetrahydropyridinaldehyd,

$$\begin{array}{ccc} & H_2C\text{———}CH_2 & \\ CH_3.N\diagup & & \diagdown CH \\ \diagdown & & \diagup\!\!\diagup \\ & H_2C\text{———}C.CHO & \end{array}$$

Das Hydrochlorid desselben läßt sich über das Oxim und Nitril in guter Ausbeute in die zugehörige Säure überführen und diese erwies sich mit dem natürlichen Arecaidin in allen Punkten identisch.

Arecolin entsteht synthetisch durch Methylieren des Arecaidins.

Darstellung von Methylamido-β-dipropionaldehyd-tetraäthylacetal,

$$CH_3.N\begin{cases}CH_2.CH_2.CH(OC_2H_5)_2\\CH_2.CH_2.CH(OC_2H_5)_2\end{cases}.$$

93 *g* (3 Mol.) wasserfreies Methylamin werden in 300 *g* Benzol und 350 *g* (etwas über 2 Mol.) β-Chlorpropionaldehydacetal gelöst und im Autoklaven erhitzt. Dabei tritt mit steigender Temperatur des Autoklavinhalts ein Druck auf, der bis 6 Atm. anwächst und dann mit dem Fortschreiten der Reaktion allmählich abnimmt; Temperatur 125 bis 135°. Nach dem Erkalten wird die Benzollösung abgesaugt, das meist hellrot gefärbte Filtrat zuerst auf dem Wasserbade bei gewöhnlichem Druck, dann bei 20—30 *mm* bis 50° abdestilliert. Dem Rückstande wird nach dem Verdünnen mit wenig Wasser unter starker Kühlung und Rühren so lange Salzsäure zugesetzt, bis die Lösung ganz schwach sauer reagiert. Dreimaliges Ausschütteln mit Äther entfernt das Chlorpropionacetal, das sich durch fraktionierte Destillation von den freien Basen nicht trennen läßt. Diese werden nunmehr aus den Chlorhydraten durch Übersättigen mit Kaliumkarbonat wieder in Freiheit gesetzt, in Äther aufgenommen und nach dem Trocknen mit Kaliumkarbonat und Abdestillieren des Äthers im Vakuum fraktioniert. Bei 15 *mm* Druck geht bis 110° hauptsächlich sekundäre Base, von 140—160° tertiäre Base über. Zur Reinigung wird noch einmal bei 0,01 *mm* Druck destilliert, wodurch die Basen vollkommen farblos erhalten werden.

Die tertiäre Base ist ein fast farbloses, mit der Zeit sich gelb färbendes Öl, das aminartig riecht, mit Alkohol, Äther und Aceton mischbar, in Wasser aber fast unlöslich. Sie reagiert stark alkalisch, löst sich aber in konzentrierter Salzsäure unter Erwärmung nur langsam auf. Kp. 112° bei 0,48 *mm* Druck (141° Badtemperatur).

---

[1]) *Wohl* und *Johnson*, Ber. d. Deutsch. chem. Ges. Bd. **40**. S. 4712 (1907).

Überführung desselben in Methyl-Δ^3-tetrahydropyridin-aldehyd-(3)-chlorhydrat, $C_7H_{11}ON.HCl$. Zu $1^1/_4$ Teil rauchender, mit Kältemischung abgekühlter Salzsäure, die sich in einem *Erlenmeyer*-Kolben befindet, wird aus einem Tropftrichter 1 Teil tertiäre Base langsam und unter andauerndem Schütteln zugegeben. Nach $1^1/_2$ Stunden Stehen wird die leicht gelb gefärbte, sirupöse Masse in eine Kristallisierschale gegossen und auf das Wasserbad gebracht. Die Art des Eindampfens bedingt vor allem die Ausbeute und Reinheit des salzsauren Salzes. Sobald die Masse heiß geworden ist, entfernt man sie für einen Augenblick vom Wasserbade und prüft durch Reiben mit einem Glasstabe, ob bereits Kristallisation eintritt. Ist das nicht der Fall, so muß das kurze Erwärmen und die Prüfung durch Reiben wiederholt werden. Sobald die Kristallisation begonnen hat, wird die Schale in eine bereit gehaltene Kältemischung eingetaucht, um ein längeres Heißbleiben der Masse, das Farbe und Ausbeute schädigt, zu vermeiden. Die Kristalle werden abgesaugt und mit absolutem Alkohol nachgewaschen. Das mit Alkohol gemischte Filtrat beginnt sofort wieder Kristalle abzuscheiden und die Kristallisation ist nach einer Stunde beendet. Durch jedesmaliges vorsichtiges Eindampfen der Mutterlaugen erhält man im ganzen noch 4 Kristallisationen, von denen die erste noch beinahe weiß, die letzteren steigend gelb gefärbt sind. Gesamtausbeute 90—95% der Theorie.

Der aus warmem, verdünntem Alkohol umkristallisierte salzsaure Aldehyd gibt rein weiße Kristalle, oft zentimeterlang; Fp. 194,5° (korr.).

Der salzsaure Aldehyd ist in Wasser leicht löslich unter starker Abkühlung, schwerer in heißem, verdünntem Alkohol, schwer in absolutem, unlöslich in Äther, Benzol und Azeton. Er reduziert *Fehling*sche Lösung, ebenso ammoniakalische Silberlösung unter Spiegelbildung und gibt mit Phenol oder β-Naphthol und konzentrierter Schwefelsäure rotbraune Färbungen.

Oxim, $C_7H_{12}ON_2.HCl$. Nach Vermischen einer kalt gesättigten wässerigen Lösung von 16,15 *g* salzsaurem Aldehyd ($^1/_{10}$ Mol.) mit einer heiß gesättigten, wässerigen Lösung von 6,95 *g* Hydroxylaminhydrochlorid ($^1/_{10}$ Mol.) scheidet sich sofort das salzsaure Oxim des Aldehyds kristallinisch aus. Abgesaugt und mit absolutem Alkohol gewaschen, sind die weißen Kristalle chemisch rein. Die Mutterlaugen geben durch Eindampfen weitere beträchtliche Mengen Oxim. Ausbeute bis 93% der Theorie.

Das Oxim bildet luftbeständige, farblose Nadeln, ist leicht löslich in Wasser und heißem, verdünntem Alkohol, weniger in stärkerem und beinahe unlöslich in absolutem Alkohol; ebenso ist es unlöslich in Äther, Chloroform, Benzol und Azeton; es wird am besten aus verdünntem Alkohol umkristallisiert und schmilzt bei 294,5° (korr.).

Nitril, $C_7H_{10}N.HCl$. Das Oximhydrochlorid reagiert äußerst heftig mit Thionylchlorid unter Bildung des Nitrilchlorhydrats. Da

die heftige Reaktion unter Wärmeentwicklung stattfindet, wird das angewandte Thionylchlorid (90 *g* ca. $^{8}/_{10}$ Mol.) in eine Kristallisierschale gebracht und mit Eismischung gut gekühlt; dann werden 17,65 *g* ($1^{1}/_{10}$ Mol.) fein gepulvertes und gut getrocknetes Oximchlorhydrat allmählich eingetragen. Nachdem die heftige Reaktion vorüber ist, wird die Schale auf dem Wasserbade vorsichtig und bis höchstens 60° erwärmt und bei dieser Temperatur bis zur Trockene belassen, um das Thionylchlorid zu entfernen. Die gebildeten Klümpchen werden gepulvert, mit Wasser aufgenommen, vom abgeschiedenen Schwefel filtriert, die bordeauxrot gefärbte Lösung mit Tierkohle gekocht, das hellgelbe Filtrat auf dem Wasserbade eingedampft und die Kristalle abgesaugt; die Lösung in heißem, verdünntem Alkohol, von etwa noch vorhandenem Schwefel abfiltriert, scheidet beim Erkalten das Nitrilhydrochlorid in farblosen Nadeln ab, die nach dem Absaugen und Waschen mit absolutem Alkohol bei 230,5° (korr.) schmelzen. Mit dem aus den verarbeiteten Mutterlaugen Erhaltenen beträgt die Ausbeute 70% der Theorie. Das Nitrilhydrochlorid ist in kaltem und heißem Wasser sehr leicht, in heißem, verdünntem Alkohol leicht, in kaltem, absolutem schwer und in Azeton und Äther unlöslich.

Überführung des Nitrils in Arecaidin-hydrochlorid. 3,17 *g* ($^{2}/_{100}$ Mol.) Nitrilhydrochlorid werden mit der fünffachen Menge rauchender Salzsäure im Wasserbade zur Trockene eingedampft, mit Bariumhydroxyd übersättigt und weiter erhitzt, bis keine Spur Ammoniak mehr nachzuweisen ist (*Nesslers* Reagens). Es wird dann mit Schwefelsäure das Barium gefällt. Es empfiehlt sich, etwas weniger Schwefelsäure zuzusetzen, wie die Theorie verlangt, da ein kleiner Überschuß an Baryt bei der weiteren Verarbeitung leichter entfernbar ist. Das von Bariumsulfat abfiltrierte schwach gelb gefärbte Filtrat wird mit Tierkohle gekocht, filtriert und auf dem Wasserbade zur Trockene eingedampft. Das Arecaidinhydrochlorid, durch Ausziehen mit viel absolutem Alkohol von Chlorbarium getrennt, scheidet sich aus den eingedampften Lösungen beim Abkühlen mit Eis ab. Ausbeute bis 83% der Theorie.

Arecaidinhydrochlorid kristallisiert in feinen, farblosen Nadeln, die in Wasser sehr leicht, in kaltem, absolutem Alkohol schwer, in heißem leichter löslich sind, in Äther, Azeton und Benzol unlöslich. Bei langsamem Erhitzen tritt Dunkelfärbung bei 240—250° ein und die Substanz schmilzt bei 257—258° (korr.) unter starkem Aufschäumen; erhitzt man dagegen schnell, so zersetzt sie sich bei 262—263° (korr.).

Abscheidung des Arecaidins aus Arecaidinhydrochlorid. 3,55 *g* ($^{2}/_{100}$ Mol.) salzsauren Arecaidins werden in einem großen Becherglas mit Wasser aufgenommen und auf dem Wasserbad erhitzt. Der heißen Lösung werden 3,12 *g* ($^{1}/_{100}$ Mol.) in Wasser gelöstes Silbersulfat zugegeben und auf dem Wasserbade ca. 2 Stunden erhitzt, bis das sich abscheidende Silberchlorid zu Boden gefallen und

die trübe Lösung vollständig klar geworden ist. Die heiße filtrierte Lösung wird mit Bariumhydroxyd in kleinem Überschuß versetzt. Nach dem Absaugen von Bariumsulfat wird das in Lösung gegangene Silber durch Schwefelwasserstoff beseitigt, die silberfreie Lösung in eine Kristallisierschale gebracht und auf dem Wasserbade eingedampft bis zur eintretenden Kristallisation. Die nach dem Erkalten abgesaugten Kristalle werden mit wenig absolutem Alkohol nachgewaschen und aus heißem absolutem Alkohol umkristallisiert.

Hess und *Leibbrandt*[1]) haben Arecaidin und Arecolin von der N-Methyl-hexahydronikotinsäure aus synthetisch dargestellt. Das gelingt leicht durch Bromieren des Methyl- oder Äthylesters der Säure in alkalischer Lösung und nachfolgende Abspaltung von Bromwasserstoff mit Natriumalkoholat gemäß dem Schema:

$$\begin{array}{c} CH_2 \\ H_2C \quad CH.COOCH_3 \\ H_2C \quad CH_2 \\ N.CH_3 \end{array} \xrightarrow{Br} \begin{array}{c} CH_2 \\ H_2C \quad CBr.COOCH_3 \\ H_2C \quad CH_2 \\ N.CH_3 \end{array}$$

$$\xrightarrow{NaOCH_3} \begin{array}{c} CH \\ H_2C \quad C.COOCH_3 \\ H_2C \quad CH_2 \\ N.CH_3 \end{array} \xrightarrow{Ba(OH)_2} \begin{array}{c} CH \\ H_2C \quad C.COOH \\ H_2C \quad CH_2 \\ N.CH_3 \end{array}$$

6,5 *g* N-Methyl-hexahydro-nikotinsäure-methylester werden in 30 cm^3 absolutem Methylalkohol mit einer Auflösung von 6,5 *g* Brom in 20 cm^3 Methylalkohol versetzt, wobei Erwärmung bis nahe zum Sieden eintritt. Nach zweistündigem Kochen ist die Lösung nur noch weingelb gefärbt. Diese wird dann mit der Auflösung von 1,8 *g* Natrium in 25 cm^3 Methylalkohol versetzt und $^1/_2$ Stunde am Rückfluß gekocht. Hierbei fällt ein Teil des gebildeten Natriumbromids aus. Nach dem Abdunsten im Vakuum bei 50° wird mit 100 cm^3 absolutem Methylalkohol aufgenommen, wobei die annähernd berechnete Menge Bromnatrium unlöslich zurückbleibt. Die filtrierte Lösung wird dann durch 24 Stunden langes Einleiten von Salzsäuregas in der Siedehitze verestert. Nach dem Eindunsten der Reaktionslösung im Vakuum bei 50° wird mit eiskalter Sodalösung alkalisiert und erschöpfend ausgeäthert. Nach dem Trocknen der ätherischen Lösung mit Pottasche und Abdunsten des Äthers zeigt der Methylester den Siedepunkt 94° bei 17 *mm* und alle sonstigen Eigenschaften des Arecolins.

---

[1]) *K. Hess* und *F. Leibbrandt*, Ber. d. Deutsch. chem. Ges. Bd. **51**. S. 806 (1918).

Zur Überführung in die Säure, das Arecaidin, wird der Ester kurze Zeit mit Barytwasser gekocht. 2 *g* Methylester werden mit 2 *g* Barythydrat in 20 cm^3 Wasser eine halbe Stunde lang gekocht. Nach dem Entfernen des Baryts mit n-Schwefelsäure wird das Filtrat im Vakuum eingedunstet. Ein Teil der konzentrierten Lösung wird mit konzentrierter Goldchloridlösung gekocht, wobei das Goldsalz des Arecaidins vom Schmelzpunkt 197—198° ausfällt.

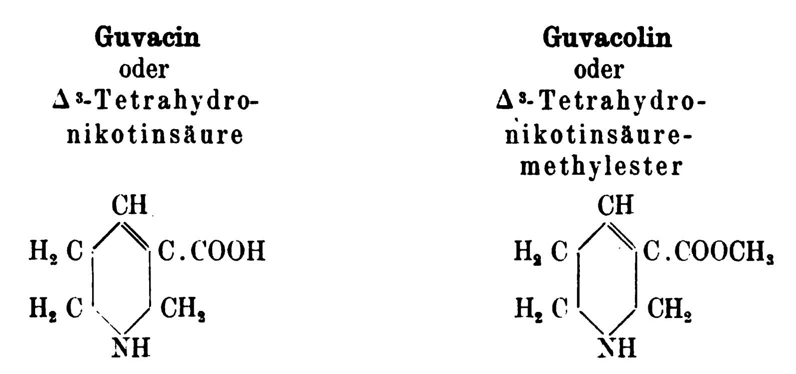
Für den Identitätsbeweis des Arecolins empfiehlt *C. Reichard*[1]) besonders folgende Reaktionen: Mit einer wässerigen Lösung von Kaliumferrocyanid färbt es sich nach wenigen Stunden blau; die Färbung geht nach 12—24 Stunden in eine nickelgrüne über; mit Kaliumferricyanid erfolgt Grünfärbung; bei Behandlung der Trockenreste mit etwas HCl färbt sich der des gelben Blutlaugensalzes intensiv dunkelblau, der andere wird intensiv dunkelgrün mit blauen Nebentönen. Mit einer konzentrierten Kobaltnitratlösung gibt das Alkaloidsalz nach dem Erwärmen eine gelbliche Masse, die leicht Feuchtigkeit anzieht. Mit kristallisierter Pikrinsäure und einem Tropfen starker KCN-Lösung beginnt sich aus der zuerst hochgelben Mischung eine starke Rotbraunfärbung zu entwickeln, außerdem scheiden sich braune, farbbeständige Flocken aus.

Das Arecaidin ist das Tetrahydroderivat der N-Methylnikotinsäure, des Trigonellins und nach *Jahns* soll es gelingen, bei der Reduktion des Trigonellinmethylesters mit Zinn und Salzsäure neben Hexahydrotrigonellin ein mit dem Arecaidin identisches Tetrahydroderivat zu erhalten. Diese Angabe ist nicht zutreffend.[2]) Bei der Reduktion des Trigonellinmethylesters mit Zinn und Salzsäure entsteht neben Trigonellin nur eine kleine Menge (etwa 1%) eines hydrierten Produktes, welches aber im Verhalten seiner Salze und Doppelsalze mit dem natürlichen Arecaidin nicht identisch ist. Durch katalytische partielle Hydrierung von Trigonellin mit Wasserstoff und Platin in wässeriger salzsaurer Lösung entsteht Tetrahydrotrigonellin. Dasselbe zeigt wohl große Ähnlichkeit mit dem natürlichen Arecaidin, speziell im Platin- und Goldsalz, zeigt jedoch in anderen Derivaten deutliche und ausschlaggebende Unterschiede, welche beweisen, daß das Reduktionsprodukt mit dem Arecaidin nicht identisch ist. Die freie Base wird als Sirup erhalten, erstarrt zu Nädelchen und kristallisiert aus Alkohol in Plättchen. Das Chlorhydrat schmilzt bei 255—257° unter Zersetzung, das Platinsalz bildet längliche Rhomben oder Prismen, Schmelzpunkt 222—223° unter Schäumen, das Goldsalz kristallisiert aus verdünnter Salzsäure in gelben, haardünnen Nadeln, schmilzt unscharf bei 190—193°.

[1]) *C. Reichard*, Pharm. Zentralhalle. Bd. 52. S. 711 (1911).

[2]) *E. Winterstein* und *A. B. Weinhagen*, Zeitschr. f. physiol. Chem. Bd. **100**. S. 170 (1917).

Arecaidinäthylhomologes. Nikotinsaures Kalium (20 *g*) wird mit Jodäthyl (39 *g*) und Alkohol 7 Stunden auf 150° erhitzt. Das Reaktionsprodukt wird in das Chlorhydrat übergeführt, Nadeln vom Schmelzpunkt 238°.



Es ist oben angeführt, daß *Jahns* neben dem Arecaidin und Arecolin aus der Arecanuß noch ein anderes Alkaloidpaar isoliert hat: das Guvacin und Arecain, von denen letzteres neuerdings mit Arecaidin identifiziert wurde. Guvacin ist in Wasser und verdünntem Alkohol etwas schwerer löslich als Arecaidin und scheidet sich daher aus dem Gemenge zuerst ab. Es bildet kleine, glänzende Kristalle, die sich beim Erhitzen gegen 265° dunkel färben und bei 271—272° unter Zersetzung schmelzen.

Jahns stellte den Zusammenhang zwischen Guvacin und Arecain fest, indem es ihm gelang, das durch sekundären Amincharakter ausgezeichnete Guvacin in das Arecain umzuwandeln. Durch Destillation von Guvacin mit Zinkstaub wurde Picolin erhalten, und zwar wahrscheinlich γ-Picolin.

Neuerdings haben *Hess*[1]) und *Leibbrandt* eine Carboxylgruppe im Guvacin nachgewiesen und gezeigt, daß Dihydro-guvacin mit Hexahydro-pyridin-carbonsäure identisch ist. Für die Konstitution des Guvacins ist daraus zu schließen, daß es eine tetrahydrierte Pyridincarbonsäure ist, also zum Arecaidin und Arecolin in einem nahverwandtschaftlichen Verhältnis steht.

K. Freudenberg[2]) hat festgestellt, daß Guvacin identisch ist mit einer Tetrahydro-nicotinsäure (Δ^3-Tetrahydro-pyridin-carbonsäure-3), welche *Wohl*[3]) und *Losanitsch* ausgehend vom Imido-dipropionacetal erhalten haben und der die nachfolgende Formel zukommt. Damit ist die oben angeführte Konstitution für das Guvacin endgültig bewiesen. Gleichzeitig konnte *Freudenberg* zeigen, daß *Jahns*' Arecain nichts

[1]) *K. Hess* und *F. Leibbrandt*, Ber. d. Deutsch. chem. Ges. Bd. 51. S. 806 (1918).
[2]) *K. Freudenberg*, Ber. d. Deutsch. chem. Ges. Bd. 51. S. 976. 1668 (1918).
[3]) *Wohl* und *Losanitsch*, Ber. d. Deutsch. chem. Ges. Bd. 40. S. 701 (1907).

anderes ist als Arecaidin. Seine Präparate waren nicht ganz reines Arecaidin.

Nachdem — neben dem Cholin — das Arecolin und der Guvacinmethylester als die hauptsächlichsten Alkaloide der Arecanuß erkannt sind, ist es mehr als zuvor fraglich, ob die ihnen zugrunde liegenden Säuren, das Arecaidin und Guvacin, in den Nüssen frei vorkommen. *Jahns* gibt zwar an, daß er das Arecaidin durch eigens dafür angestellte Versuche als selbständiges Alkaloid festgestellt hat, aber er beschreibt diese Versuche nicht. Da er bei der Darstellung der Alkaloide die verdünnte schwefelsaure Lösung eindampft, ist es möglich, daß das gesamte, von ihm isolierte Arecaidin und Guvacin aus den zugehörigen Methylestern stammt.

Auch bei der Beurteilung des unten zu behandelnden, von *H. Emde* in den Mutterlaugen von Arecolin-Hydrobromid aufgefundenen, dem Arecolin isomeren Arecolidins, dessen Konstitution noch nicht bekannt ist, darf die Frage nicht außer acht gelassen werden, ob es ein selbständiges Alkaloid oder ein während der Isolierung entstandenes Produkt ist.

Die Synthese des Guvacins verläuft gemäß dem Schema:

$$Cl-CH_2.CH_2.CH(OC_2H_5)_2 \xrightarrow{NH_3} HN\begin{cases}CH_2.CH_2.CH(OC_2H_5)_2\\ CH_2.CH_2.CH(OC_2H_5)_2\end{cases} \xrightarrow{HCl}$$

Chlorpropionacetal — Imidodipropionacetal

$$\begin{array}{ccc} & CH & \\ H_2C & & C.CHO \\ H_2C & & CH_2 \\ & NH & \end{array} \xrightarrow{H_2NOH} \begin{array}{ccc} & CH & \\ H_2C & & C.CH:NOH \\ H_2C & & CH_2 \\ & NH & \end{array} \xrightarrow[HCl]{SO_2Cl}$$

Δ^3-Tetrahydropyridin-aldehyd-(3) — Oxim

$$\begin{array}{ccc} & CHCl & \\ H_2C & & CH.CN \\ H_2C & & CH_2 \\ & NH & \end{array} \xrightarrow{NaOH} \begin{array}{ccc} & CH & \\ H_2C & & C.CN \\ H_2C & & CH_2 \\ & NH & \end{array} \xrightarrow{HCl}$$

4-Chlorpiperidin-3-nitril-chlorhydrat — Δ^3-Tetrahydropyridin-nitril-3

$$\begin{array}{ccc} & CH & \\ H_2C & & C.COOH \\ H_2C & & CH_2 \\ & NH & \end{array}$$

Δ^3-Tetrahydropyridin-carbonsäure-3 oder Guvacin

Das Chlorpropionacetal wird nach der Vorschrift von *A. Wohl*[1]) und *Emmerich* aus Acrolein, Alkohol und Salzsäuregas bereitet, das Acrolein durch Destillation von Dynamitglyzerin mit Borsäure. Chlorpropionacetal liefert beim Erhitzen in alkoholischer Lösung mit 6 Mol. Ammonik im eisernen Autoklaven auf 110—112° während 8 bis 10 Stunden das Imido-dipropionacetal, das bei der hydrolytischen Spaltung mit rauchender Salzsäure den Δ^3-Tetrahydropyridin-aldehyd-(3) gibt. Letzterer liefert mit Hydroxylamin-chlorhydrat in konzentrierter wässeriger Lösung das Oxim. Letzteres (10 *g*) wird in gut abgekühltes Thionylchlorid (10 cm^3) allmählich eingetragen. Nachdem das Gemisch im Vakuum bei 25—30° abgedampft ist, hinterbleibt das 4-Chlor-piperidin-3-Nitril-chlorhydrat. Das im Kern befindliche Chloratom des letzteren spaltet sich in Form von Salzsäure schon in der Kälte leicht ab, wenn man es mit verdünnter Natronlauge in wässeriger Lösung vermischt. Das entstehende Δ^3-Tetrahydro-pyridin-nitril-3 liefert beim Eindampfen mit rauch. Salzsäure, darauf folgender Behandlung mit Bariumhydroxyd und Entfernung des Bariums mit überschüssiger Schwefelsäure Δ^3-Tetrahydropyridin-carbonsäure-3 (Tetrahydro-nikotinsäure), die sich mit Guvacin identisch erwies. Es zersetzen sich, rasch erhitzt, Guvacin bei 285°, Guvacin-Hydrochlorid bei 316°, das Platinsalz bei 215—224, das Goldsalz bei 190—196°.

Vergleich von N-Methyl-guvacin mit natürlichem Arecaidin.[2])

Arecolin-Hydrochlorid. 3 *g* Guvacin werden mit 12 cm^3 2-n-Salzsäure und 6 cm^3 einer 40%igen Formaldehydlösung 4 Stunden auf 150° erhitzt. Danach wird unter vermindertem Druck zur Trockne eingedampft und mit wenig kaltem Alkohol ausgezogen. Das Arecaidinhydrochlorid bleibt in guter Ausbeute unglöst. 1 *g* des Salzes wird mit 20 cm^3 Methylalkohol übergossen und das Gemisch ohne Kühlung mit gasförmiger Salzsäure gesättigt. Dabei löst sich das Salz schnell auf. Die Lösung bleibt 20 Stunden bei Zimmertemperatur stehen und wird danach unter vermindertem Druck, zuletzt bei einer Badtemperatur von 100°, eingeengt, bis alle Salzsäure vertrieben ist. Dabei kristallisiert das Arecolin-Hydrochlorid aus. Es wird mit kaltem Chloroform aufgenommen, filtriert und mit Äther in 2 Fraktionen gefällt. Die erste Fällung ist etwas gelb gefärbt, die zweite besteht aus farblosen Kristallen, die, bei 100° unter vermindertem Druck getrocknet, ohne Zersetzung bei 158—159° (korr.) zu einer klaren Flüssigkeit schmelzen.[3])

Zum Vergleich wurde dasselbe Salz aus Arecolin-Hydrobromid bereitet, das aus Betelnüssen hergestellt war. Das Hydrobromid wurde in Methylalkohol gelöst, mit Silberoxyd vom Brom befreit, filtriert und

---

[1]) *A. Wohl* und *Emmerich*, Ber. d. Deutsch. chem. Ges. Bd. **33**. S. 2763 (1900).

[2]) *K. Freudenberg*, Ber. d. Deutsch. chem. Ges. Bd. **51**. S. 1668 (1918).

[3]) *Winterstein* und *Weinhagen*, Ztschr. f. physiol. Chem. Bd. **100**. S. 179 (1917).

mit methylalkoholischer Salzsäure versetzt. Nun wurde ohne Rücksicht auf eine geringe Fällung von Chlorsilber unter vermindertem Druck eingeengt und das Arecolin-Hydrochlorid wie oben beschrieben isoliert. Das Salz zeigte denselben Schmelzpunkt wie das aus Guvacin bereitete, und auch die Mischung beider Präparate schmolz bei der gleichen Temperatur innerhalb eines Grades ohne Zersetzung.

Überführung von Guvacin in Guvacolin, Arecolin und Arecaidin.[1])

Guvacin-methylester oder Guvacolin.[2]) 5 *g* Guvacin werden fein zerrieben in 100 *cm*³ Methylalkohol eingetragen und nach Zusatz von 15 *cm*³ bei 0° mit Chlorwasserstoff gesättigtem Methylalkohol gelind gekocht. Nach 4 Stunden ist alles Guvacin gelöst. Die Flüssigkeit bleibt über Nacht bei Zimmertemperatur stehen und wird unter vermindertem Druck eingedampft. Der Rückstand kristallisiert sofort. Nach vollständiger Entfernung der Salzsäure wird in 70 *cm*³ kaltem Chloroform aufgenommen. Dabei bleibt etwas Guvacin-Hydrochlorid ungelöst, das abfiltriert, verestert und gleichfalls in Chloroform aufgenommen wird. Die vereinigten Chloroform-Auszüge werden auf dem Wasserbade eingeengt und langsam mit 200 *cm*³ Äther versetzt. Dabei fällt das Salz in glänzenden Blättchen aus. Die Ausbeute entspricht der berechneten Menge.

Das Hydrochlorid zerfließt an der Luft und schmilzt bei 121—122° (korr.). Das Salz wird in einer durch Kältemischung gekühlten Reibschale zerlegt. Zusammen mit dem Kaliumcarbonat wird Seesand zugesetzt und unter Äther gründlich verrieben. Der Ester des Guvacolin geht unter 13—14 *mm* Druck konstant bei 114° (korr.) über und erstarrt sogleich. Ausbeute 4,75 *g* oder 86% der berechneten Menge, bezogen auf das angewendete Guvacin.

Der Ester riecht schwach nach Aminoester und erstarrt bei 27° kristallinisch. Das Bromhydrat schmilzt bei 144—145°. In Gestalt von diesem Salz wurde das Guvacolin aus der Arecanuß isoliert. Durch Verseifung des Guvacolins wird Guvacin zurückerhalten.

Arecolin-Jodmethylat und Arecaidin. 4 *g* Guvacin-Methylester werden in 5 *cm*³ Methylalkohol gelöst und zu einer Mischung von 6 *g* Jodmethyl in 5 *cm*³ Methylalkohol gegeben. Wegen lebhafter Erwärmung muß gekühlt werden. Nach 24stündigem Stehen bei 20° sind Kristalle von Arecolin-Jodmethylat ausgefallen, die sich nach Zugabe von 30 *cm*³ Äthylalkohol vermehren. Sie werden abgesaugt (3 *g*) und zweimal aus wenig Alkohol umkristallisiert. Glänzende Kristalle, die bei 173—174° (korr.) schmelzen.

---

[1]) *K. Freudenberg*, Ber. d. Deutsch. chem. Ges. Bd. 51. S. 976 (1918).
[2]) *K. Hess*, Ber. d. Deutsch. chem. Ges. Bd. 51. S. 1004 (1918).

Die Mutterlauge wird unter vermindertem Druck eingeengt und aus dem Rückstand der Ester mit Kalilauge in Freiheit gesetzt. Bei 14—15 *mm* gehen von 104—112° 2 *g* Ester über, der in der Kälte nicht erstarrt. Er wird auf dem Wasserbad mit konzentrierter Salzsäure eingedampft. Der feste Rückstand wird mit einigen Kubikzentimetern kalter, konzentrierter Salzsäure digeriert. Dabei geht das Arecaidin-Hydrochlorid in Lösung, während das Guvacin-Hydrochlorid ungelöst bleibt und durch Pulvergewebe abfiltriert wird (1,2 *g*). Das Filtrat wird von neuem zur Trockne eingedampft und der Rückstand mit einigen Kubikzentimetern kaltem Äthylalkohol ausgelaugt. Das ungelöste Arecaidin-Hydrochlorid wird aus warmem Methylalkohol umkristallisiert und ist rein. Ausbeute 0,7 *g*.

Arecolidin.[1]

In den Mutterlaugen, die bei der technischen Darstellung des Arecolinbromhydrats entstehen, findet sich in sehr geringer Menge ein mit dem Arecolin isomeres Alkaloid, das Arecolidin, $C_8H_{13}O_2N$

$COCH_3$

CH $COCH_3$

(?)

CH CH_2

$N.CH_3$

Aus den Salzen wird die freie Base durch Ätzalkalien, Alkalikarbonate und Magnesiumkarbonat abgeschieden; dieselbe hinterbleibt beim langsamen Verdunsten ihrer Lösungen als zähes, aminartig, etwas nach Akazien riechendes Öl, leicht löslich in Wasser, Alkohol, Äther, Aceton, kristallisiert aus wasserfreiem Äther in glasartigen Nadeln, Schmelzpunkt 105°, der durch Sublimation auf 110° steigt; sehr hygroskopisch. — Goldsalz, $C_8H_{13}O_2N . HCl . AuCl_3$, hellgelbe Blättchen, oder spröde, rechenartig gruppierte Nadeln aus Wasser, Schmelzpunkt 219—220° unter Zersetzung, ziemlich leicht löslich in Wasser. — Platinsalz, $(C_8H_{13}O_2N . HCl)_2PtCl_4$, tieforangefarbene, derbe Nadeln aus Wasser, in wasserfreien Prismen aus absolutem Methylalkohol, zersetzt sich bei 264°, verhält sich gegen Alkalien wie ein quartäres Ammoniumjodid.

Unter Bedingungen, unter denen Arecolin leicht zu Arecaidin verseift wird, bleibt Arecolidin unverändert; die beiden O-Atome des Arecolidins scheinen also nicht als COOH-Gruppe vorhanden zu sein.

---

[1]) *H. Emde,* Apoth.-Ztg. Bd. **30**. S. 240 (1915).

Alkaloide des Tabaks.

Nikotin.

1-Methyl-2-β-pyridyl-pyrrolidin.

```
                         CH3
                          ·
           CH             N
       HC/   \C—CH /  \ CH2
        ||    |     |    |
       HC\   /CH H2C——— CH2
           N
```

Das Nikotin findet sich, an Apfelsäure und Zitronensäure gebunden, in den Tabaksblättern (Nicotiana Tabacum) neben anderen Alkaloiden.

E. Noga[1]) hat den Tabakextrakt aus türkischen Tabakabfällen, welcher durch systematische Laugung mit Wasser und nachheriges Eindampfen der Auszüge im Vakuum gewonnen worden war, eingehend untersucht. In ähnlicher Weise wie *Pictet*, aber unter etwas abgeänderten Bedingungen und unter Verwendung von Benzol als Ausschüttlungsmittel für die Alkaloide gelang es *E. Noga*, nach Aufarbeitung von 25 *kg* Extrakt von 40° Bé. eine kleine Menge von mit Wasserdämpfen nicht flüchtigen Alkaloiden zu erhalten, die durch Fraktionierung in 4 Fraktionen zerlegt werden konnte.

I. Fraktion: Nicotoin, $C_8H_{11}N$, farblose, leicht bewegliche Flüssigkeit von eigentümlichem, intensivem, an Pyridin erinnerndem, aber nicht gerade unangenehmem Geruch, Siedepunkt 208°, D_4^{21} 0,9545, n_D^{20} = 1,5105, leicht löslich in Wasser, Alkohol, Äther, Benzol, Chloroform, Aceton, gibt mit den allgemeinen Alkaloidreagenzien Reaktionen. Bildet mit Salzsäure, Schwefelsäure, Pikrinsäure, Quecksilberchlorid, Platinchlorid zum Teil gut kristallisierende Salze von bestimmtem Schmelzpunkt.

II. Fraktion: Nicotein, Siedepunkt 267° (*Pictet* und *Rotschy*).

III. Fraktion: Isonicotein, $C_{10}H_{12}N_2$, farblose, dicke, ölige Flüssigkeit, von ziemlich starkem, sehr anhaftendem Geruch, Siedepunkt 293° unter Dunkelfärbung. D_4^{20} 1,0984, n_D^{20} = 1,5749, optischinaktiv, leicht löslich in organischen Lösungsmitteln, schwer löslich in Wasser und Petroläther. Gibt mit Salzsäure, Schwefelsäure, Pikrinsäure, Quecksilberchlorid, Platinchlorid, Goldchlorid zum Teil gut kristallisierende Salze und mit Jodmethyl ein Jodmethylat. Liefert bei der Oxydation Nicotinsäure, gibt die Fichtenspanreaktion und entfärbt Kaliumpermanganat sofort in der Kälte, besitzt daher wahrscheinlich folgende Konstitutionsformel:

---

[1]) *E. Noga*, Fachl. Mitteil. d. österr. Tabakregie. **1914**. Heft 1 u. 2.

```
       CH      CH——CH₂
     ╱  ╲      ‖    |
CH           C——C     CH₂
‖       |       ╲   ╱
CH           CH   N.CH₃
     ╲  ╱
       N
```

IV. Fraktion: N i c o t e l l i n, $C_{10}H_8N_2$, Schmelzpunkt 148°, Siedepunkt oberhalb 300° (*Pictet*).

Obige Konstitutionsformel des Nikotins ist im Jahre 1893 von *Pinner*[1]) aufgestellt und von *A. Pictet*[2]) und *Rotschy* durch die vollständige Synthese des Alkaloids endgültig bewiesen worden.

Das l - N i k o t i n ist das in der Natur vorkommende Alkaloid und kann auch erhalten werden durch Spaltung des synthetischen i-Nikotins mit Weinsäure. Es kommt je nach der Art des Tabaks in Mengen von 0,6—8% vor. In Pfeifentabaken variiert die Menge von 0,518 bis 0,854%, in Zigarren von 0,801—2,887%. Im allgemeinen enthalten die feinen Tabaksorten weniger Nikotin als die gewöhnlichen.

Um die Base aus der Pflanze zu isolieren, werden die Blätter mit Wasser, eventuell unter Zusatz von wenig Salzsäure oder Schwefelsäure ausgezogen, die Lösung wird auf ein Drittel eingedampft und der Rückstand nach Zugabe von Kalk (10%) destilliert. Die übergehende Base wird in das Oxalat verwandelt, mit Kali wieder abgeschieden, mit Äther aufgenommen und nach Verdunsten des Äthers im Wasserstoffstrome destilliert. Noch einfacher erhält man das Alkaloid aus dem sogenannten Tabaksextrakt, welcher fabriksmäßig zur Imprägnierung von Kautabak durch Extraktion sehr nikotinreicher Rohtabake mit kaltem Wasser und Abdampfen der Lösung hergestellt wird. Derselbe enthält zirka 8—10% Nikotin. Er wird zunächst mit Wasser verdünnt, dann zur Entfernung von Kohlenwasserstoffen aus saurer Lösung mit Äther extrahiert, mit Alkali übersättigt. Das freie Nikotin wird hierauf durch wiederholte Ätherextraktion gesammelt, der Ätherextrakt wird getrocknet und fraktioniert destilliert.[3])

N a c h w e i s u n d B e s t i m m u n g d e s N i k o t i n s.

N a c h w e i s.[4]) Einige Kristalle von p-Dimethylaminobenzaldehyd löst man auf dem Objektträger in einem Tropfen rauchender Salzsäure und setzt dem farblosen Reagens von der Seite her den Alkaloidtropfen (in wässeriger Lösung) zu. Sofort entsteht (ohne Erwärmung) an der Berührungsstelle der beiden Tropfen eine rosa, dann eine violettrote Zone, worauf sich die ganze Flüssigkeit violettrot färbt. Die Färbung wird allmählich kräftiger und hält sich 10—24 Stunden.

---

[1]) *Pinner*, Ber. d. Deutsch. chem. Ges. Bd. **26**. S. 294 (1893).

[2]) *A. Pictet* und *Rotschy*, Ber. d. Deutsch. chem. Ges. Bd. **37**. S. 1225 (1904).

[3]) *Baumann*, Arch. d. Pharm. Bd. **231**. S. 378 (1893).

[4]) *O. Tunmann*, Apoth.-Ztg. Bd. **33**. S. 485 (1918); Z.-Bl. **1919**. II. 227.

Bei gleicher Ausführung geben Coniin, Pyridin und Aceton keine Färbung. Coniin, Pyridin und die übrigen Alkaloide stören die Nikotinfärbung nicht. Anilin gibt in nicht zu verdünnter Lösung eine Rotfärbung, doch scheidet sich der Farbstoff sofort in langen, roten Spießen ab.

Diese Reaktion ist die schärfste, ohne Mikroskop ausführbare Nikotinprobe, sie tritt innerhalb einer Minute noch mit 0,2 *mg* Nikotin ein. Mit ihrer Hilfe gelingt es in einfachster Weise, das Nikotin im Zigarrenrauch nachzuweisen.

Als empfindlichstes mikroskopisches Reagens erweist sich eine kalte, gesättigte Pikrinsäurelösung mit einem 10%igen Zusatz von konz. Salzsäure. Noch 10 *mg* Nikotin geben sofort einen mit dem Auge erkennbaren, gelben, amorphen Niederschlag, aus dem sich in wenigen Augenblicken Kristalle abscheiden. Mit 5 *mg* Nikotin erhält man keinen Niederschlag mehr, doch erscheinen sofort dieselben Kristalle, wenn auch vorwiegend in federartigen Zerrformen, immer aber in gleicher Größe und zu Gruppen angeordnet. Letztere sind meist mit dem Auge, stets aber mit der Lupe erkennbar. Empfindlichkeitsgrenze (in 2—3 Min.) 3 *mg*. Die prismatischen Kristalle leuchten bei gekreuzten Nicols in Gelb und Grün und haben vorwiegend schiefe Auslöschung. Anilin, Coniin und verdünntes Pyridin geben keine Kristalle. Reines Pyridin gibt ähnliche Kristalle, aber zuvor keine amorphe Fällung.

Die Frage betreffs der Bestimmung des Nikotins in Tabak und Tabakpräparaten hat in der Neuzeit erhöhte Bedeutung gewonnen, seitdem diese Präparate in der Landwirtschaft Verwendung finden.

G. Bertrand und *M. Javillier*[1]) verwenden zur quantitativen Bestimmung des Nikotins in Tabak die Kieselwolframsäure. Beim Vermischen der Lösungen fällt ein weißes Silicowolframat aus, das nach dem Trocknen bei 30° die Formel

$$2C_{10}H_{14}N_2 2H_2O . 12WO_3 SiO_2 + 5H_2O$$

aufweist. Die Kieselwolframsäure ist ein sehr empfindliches Reagens auf Nikotin. *Bertrand* gibt als Empfindlichkeitsgrenze 1:300.000 an und *Chapin* findet sie noch empfindlicher, wenn sie in schwach saurer Flüssigkeit (0,1% HCl) verwendet wird.

Chapin[2]) bestimmt das Nikotin durch Fällen in schwach salzsaurer Lösung mittels eines Überschusses einer Kieselwolframsäure (12%). Der Niederschlag wird ausgewaschen und geglüht oder bei 120° bis zu konstantem Gewicht getrocknet.

H. B. Rasmussen[3]) hat folgende Analysenmethode für Tabak und Tabakextrakte ausgearbeitet: Der verwendete Tabak war hauptsächlich

[1]) *G. Bertrand* und *M. Javillier*, Bull. Soc. Chim. [4]. T. **5**. p. 241 (1909); Bull. d. Sciences Pharmacol. T. **16**. p. 7 (1909).

[2]) *R. M. Chapin*, U. S. Depart. of Agriculture. Bulletin. **133**. April 1911.

[3]) *H. B. Rasmussen*, Zeitschr. f. analyt. Chemie. Bd. **55**. S. 81 (1916).

von dänischen Sorten sowohl fermentierter als auch nicht fermentierter Blätter. Die getrockneten Blätter werden von den größten Rippen befreit und dann zu einem groben Pulver gerieben. Letzteres wird 2 bis 3 Stunden bei 50—60° getrocknet, fein pulverisiert und durch ein aus Messingdrahtnetz (10 Drähte pro laufenden Zentimeter) verfertigtes Sieb gerieben. Das so dargestellte Pulver wird zwecks völliger Austrocknung in einen Schwefelsäureexsikkator gebracht (*Kissling*[1]).

10 *g* des getrockneten Pulvers werden in einem Porzellanmörser mit 8 *cm*³ einer Mischung von 3 Teilen „Seifenlauge" und 1 Teil Weingeist vermischt (umschütteln!). Die halbfeuchte Masse wird mittels eines breiten Glasspatels vollständig in eine weithalsige Flasche gebracht und hier mit 50 *cm*³ Äther und 50 *cm*³ Petroläther versetzt. Die gut zugepfropfte Flasche wird 5 Stunden unter häufigem Schütteln hingestellt; dann wird die Flüssigkeit durch ein mit einer Glasplatte zugedecktes Faltenfilter in eine 100 *cm*³-Flasche filtriert; wenn diese reichlich halb gefüllt ist, werden 50 *cm*³ abpipettiert und in einem Scheidetrichter dreimal mit 25 *cm*³ 1%iger Salzsäure ausgeschüttelt. Man verwendet am besten einen Scheidetrichter mit kurz und schräge abgeschnittenem Stiel, so daß dieser sich mit Wasser von einer Spritzflasche sowohl innerlich als äußerlich spülen läßt. Diese Ausschüttelungen dauern gewöhnlich etwa 5 Minuten insgesamt. (Bei ungegorenem Tabak oder sehr jungen Blättern können die Ausschüttelungen etwas länger dauern.) Die saure Flüssigkeit wird dann mittels einer 12%igen wässerigen Kieselwolframsäurelösung gefällt. 10 *cm*³ werden gewöhnlich genügen, man muß aber stets durch Zugabe einiger Tropfen des Fällungsmittels prüfen, ob alles ausgefällt worden ist. Nach 10stündigem Stehen wird der Niederschlag entweder in einem getrockneten *Gooch*-Tiegel, der mit dem Wägeglas gewogen ist, oder auf einem gewöhnlichen „aschenfreien" Filter gesammelt und mit 1%iger Salzsäure gewaschen, bis 10 *cm*³ Filtrat durch einige Tropfen 1%iger Nikotinlösung nicht mehr gefällt werden. Der in dem *Gooch*-Tiegel gesammelte Niederschlag wird bei 120° bis zu konstantem Gewicht (etwa 1 Stunde) getrocknet. Der Tiegel wird stets im Wägeglas gewogen. Das Gewicht des Niederschlags, mit $20 \times 0{,}1012 = 2{,}024$ ($\log = 0{,}30615$) multipliziert, ergibt den Nikotingehalt der Blätter in Prozenten. Der Niederschlag auf dem Filter wird zugleich mit diesem in einem gewogenen Platintiegel getrocknet, alle Kohle wird sorgfältig auf einem *Bunsen*-Brenner verbrannt, und der Tiegel wird dann 5—7 Minuten, nicht länger, über einem *Meker*- oder *Teclu*-Brenner geglüht. Der Tiegel wird etwa ½ Stunde im Exsikkator abgekühlt und dann gewogen. Der Glührückstand, mit $20 \times 0{,}1140 = 2{,}28$ ($\log = 0{,}35794$) multipliziert, ergibt den Nikotingehalt des Tabaks in Prozenten.

---

[1]) *R. Kissling*, Handbuch der Tabakkunde. Berlin 1905. S. 77.

Mit dem Tabakextrakt wird in folgender Weise verfahren. Es werden in einer Flasche von etwa 100 cm^3 3—4 *g* (mit einer Genauigkeit von 1 *mg*) abgewogen. Danach wird mit 5 cm^3 Seifenlauge + 5 cm^3 Wasser, sowie 25 cm^3 Äther und 25 cm^3 Petroläther versetzt. Nach 4- bis 5stündigem Stehen unter kräftigem Umschütteln zieht man 25 cm^3 ab, die ausgeschüttelt und wie vorstehend behandelt werden. Die Berechnung erfolgt in ähnlicher Weise, nur muß man sich erinnern, daß man, wenn a g abgewogen sind, das Nikotin in ; g Extrakt bestimmt, und berechnet dann den Nikotingehalt in Prozenten auf gewöhnliche Weise. Die Vorzüge dieser Methode sind die folgenden:

1. Das Nikotin wird mittels der Äthermischung schnell und vollständig ausgezogen und mittels 1%iger Salzsäure aus dieser vollständig ausgeschüttelt.
2. Die Analyse läßt sich ziemlich schnell ausführen und erfordert nur wenig Aufsicht.
3. Verlust an Nikotin durch Verdunstung des Ätherauszuges ist ausgeschlossen.
4. Ammoniak, das bei den Titrationsmethoden der kritische Punkt ist, spielt hier keine Rolle.
5. Da die gewogene Menge an Salz oder Glührückstand mit 0,1012, beziehungsweise 0,1140 multipliziert wird, ist die Methode sehr exakt und die Übereinstimmung zwischen zwei Analysen der gleichen Probe vorzüglich.

R. M. Chapin[1]) empfiehlt folgende Ausführung des Silicowolframverfahrens. So viel Substanz, als 1—2 *g* Nikotin entspricht (von Extrakten mit viel fremden Substanzen nicht mehr als 30 *g*), wird in einen Rundkolben gespült und 1—1,5 *g* Paraffin, wenig Bimsstein und 5 bis 10 cm^3 starke Natriumhydroxydlösung (1:2) hinzugefügt. Nun wird mittels starken Wasserdampfstromes abdestilliert[2]); um Überspritzen zu verhindern, ist eine dreifach gebogene Glasröhre zu verwenden. Als Vorlage dient eine geräumige Flasche mit 10 cm^3 verdünnter Salzsäure (1:4). Wenn die Destillation begonnen hat, erwärme man den Kolben. um das Volumen der Flüssigkeit möglichst zu reduzieren, ohne daß

---

[1]) *R. M. Chapin*, U. S. Depart. of Agriculture. Bulletin. **133**. 19 (1911).

[2]) Um bei dem Übertreiben des Nikotins aus Lösungen mit Wasserdampf eine Steigerung der Sättigung des Dampfes an Nikotin ohne Anwendung des Aussalzungsverfahrens zu erreichen, führt *H. Brezina* (Über die Hydrodestillation des Nikotins. Fachl. Mitt. d. österr. Tabakregie **1916**. Heft 1—3) den Dampfstrom durch eine Reihe hintereinander geschalteter Gefäße, die mit der Lösung des Nikotins beschickt sind. Zur Vermeidung von Kondensation wird jeder Kolben auf 102° erhitzt. Bei einigen derart ausgeführten Versuchen wurde die Grenze der Sättigung des Dampfstromes an Nikotin bei etwa 4% erreicht und zugleich eine bedeutende Einschränkung der Dauer der Destillation festgestellt. Es zeigte sich aber auch, daß das Nikotin aus seinen wässerigen Lösungen nicht restlos übergetrieben werden kann, daß aber bei der angegebenen Anstellung der Versuche ein höherer Erschöpfungsgrad an Nikotin in kürzerer Zeit erreicht wird.

Stoßen eintritt. Die Destillation ist fortzuführen, bis einige Kubikzentimeter des Destillats durch Zugabe eines Tropfens Salzsäure (1:4) und Kieselwolframlösung nicht opalisierend werden. Man prüfe, ob der Rückstand in der Flasche auf Phenolphthaleinlösung oder Reagenspapier alkalisch reagiert. Das Destillat wird auf ein geeignetes Volumen aufgefüllt, geschüttelt und durch ein großes, trockenes Filter filtriert. Der erste Teil des Filtrats wird verworfen und die Reaktion mit Methylorange geprüft. Man messe in ein Becherglas einen etwa 0,1 *g* Nikotin enthaltenden Teil des Filtrats ab und versetze bei je 100 cm^3 Lösung mit 3 cm^3 Salzsäure (1:4) und bei je 0,01 *g* Nikotin mit 1 cm^3 Kieselwolframsäurelösung[1]) (12%), rühre und lasse 18 Stunden stehen. Der kristallinische Niederschlag wird durch ein quantitatives Filter filtriert und mit kaltem Wasser gewaschen, das 1 cm^3 Salzsäure pro Liter enthält. Der erste Teil des Filtrats wird mittels Nikotinlösung auf einen Überschuß an Kieselwolframsäure geprüft. Man wasche, indem man das Filter zwei- oder dreimal mit der sehr verdünnten Säure füllt, bis einige Kubikzentimeter des Filtrats mit der Nikotinlösung (z. B. dem Destillat) nicht opalisierend werden, bringe das Filter in einen gewogenen Platintiegel und wische mit feuchtem Filtrierpapier den Trichter ab, wenn sich etwas Niederschlag in demselben abgesetzt hat. Man trockne den Tiegel sorgfältig, verkohle und verbrenne zuletzt die Kohle bei möglichst niedriger Temperatur. Man lasse die Temperatur nach und nach steigen und drehe dann und wann den Tiegel, um jeden Teil des Niederschlags der Wärme auszusetzen, erwärme zuletzt den schräg gestellten Tiegel mittels der vollen Flamme eines *Bunsen*-Brenners, danach 5—10 Minuten (nicht länger) auf einem kräftigen *Teclu*-Brenner oder 5 Minuten auf einer mittelstarken Gebläselampe und kühle den Tiegel im Exsikkator ab. Das Gewicht des Glührückstands, mit 0,114 multipliziert, ergibt das Gewicht des in der verwendeten Menge Destillat befindlichen Nikotins. Wenn man möglichst große Genauigkeit wünscht, wird der Niederschlag in einem *Gooch*-Tiegel bei 125° getrocknet und als wasserfreies Nikotinsilicowolframat, $2C_{10}H_{14}N_2 . 2H_2O . SiO_2 . 12WO_3$, gewogen.

Die Resultate der *Chapin*schen Methode entsprechen gut denjenigen, die die Petroläther-Methode von ***Rasmussen*** liefert; die letztere ist etwas leichter ausführbar als die erstere. Wenn die Tabakextrakte Pyridin enthalten, läßt sich dasselbe leichter nach der Methode von ***Rasmussen*** wie nach der von ***Chapin*** beseitigen.

W. Koenig[3]) bestimmt das Nikotin in Tabakextrakten durch Polarisation. Er bestimmte zuerst das Drehungsvermögen des Nikotins

[1]) Es ist stets zu prüfen, ob durch weitere Versetzung mit Kieselwolframsäurelösung nichts mehr gefällt wird.

[2]) Hier ist aus Rücksicht auf Variationen ein Überschuß von 17—18% berechnet.

[3]) *W. Koenig*, Chem.-Ztg. Bd. **35**. S. 521, 1047 (1911); Bd. **36**, S. 86 (1912). — *J. v. Degrazia*, Fachl. Mitteil. d. österr. Tabakregie. **1910**. S. 87.

in Toluol und fand, daß dasselbe der Konzentration proportional ist. Der Berechnung werden folgende spezifische Drehungswinkel zugrundegelegt, und zwar in Benzol ÷ 167°, in Toluol ÷ 170° und in Xylol ÷ 173°.

Die Analyse wird wie folgt ausgeführt: 20 *g* Extrakt werden in einer glasierten Porzellanschale von 300—400 cm^3 mit 4 cm^3 Natriumhydroxydlösung (1:1) und ausgeglühtem Seesand zu einer halbtrockenen Masse zerrieben, dann wird soviel gebrannter Gips zugefügt, daß ein nahezu trockenes Pulver gebildet wird. Letzteres wird in einem Mörser zerrieben und in eine mit Glasstöpsel versehene Flasche gebracht; die Schale und der Mörser werden mit Sand und Gips nachgespült. Das Pulver wird mit 100 cm^3 Toluol versetzt, die Flasche wird gut verschlossen, wenn nötig mit Pergamentpapier überbunden; man läßt das Toluol 2—3 Stunden unter wiederholtem Schütteln einwirken, oder man schüttelt die Flasche eine Stunde in einem Schüttelapparat. Wenn das Pulver sich gesetzt hat, werden 30—40 cm^3 in einem zugedeckten Trichter durch ein trockenes Filter filtriert und dann in einer 20 *cm*-Röhre polarisiert. Die abgelesene Drehung durch 3,40 dividiert, gibt den Gehalt an Nikotin in 100 cm^3 Flüssigkeit. Da nun Nikotin sich in Toluol löst, ohne daß das Volumen wesentlich vermindert wird — also z. B. 1 cm^3 Nikotin + 100 cm^3 Toluol geben 101 cm^3 Lösung — kann man eine Korrektur nach der Formel $x = \frac{y \cdot 100}{100 - y}$ einführen, wo y die gefundenen Gramme Nikotin in 100 cm^3 Lösung bedeutet. $x \times 5$ gibt den Prozentgehalt an Nikotin in dem Extrakt an. Die einfache Korrektur genügt für praktische Verhältnisse.

Theoretisch betrachtet sollte natürlich auf das spezifische Gewicht des Nikotins, 1,0112 bei 20° C, Rücksicht genommen werden, dann wird die Formel $x = \frac{y \cdot 101,12}{101,12 - y}$.

Als Kontrolle kann man das Nikotin zugleich titrieren, indem 25 cm^3 der filtrierten Toluollösung mit 50 cm^3 $n/_{10}$-Salzsäure (Überschuß) und gegen 50—75 cm^3 Wasser in einem geräumigen Kolben versetzt werden; dann werden 25 cm^3 Äther und 4 Tropfen Jodeosin (1:500) zugefügt; unter kräftigem Schütteln wird mit $n/_{10}$-Natronlauge bis auf helle Rotfärbung zurücktitriert. 1 cm^3 $n/_{10}$-Salzsäure = 0,0162 *g* Nikotin. Die so gefundene Nikotinmenge $\times 4 = y$ in 100 cm^3 Lösung, wie oben korrigiert und mit 5 multipliziert, ergibt den prozentischen Nikotingehalt. Die Resultate, die man hier durch Titrieren gewinnt, sind wegen des Ammoniakgehaltes der Nikotintoluollösung zu hoch. Wenn man nur polarisieren will, ist der Extrakt direkt mit Toluol und Alkalihydroxyd auszuschütteln. 10 *g* Extrakt werden in einer Flasche von etwa 100 cm^3 abgewogen und mit etwa 50 Glasperlen, 2 cm^3 Natriumhydroxydlösung (1:1) — und bei Extrakten mit mehr als 50% Trockensub-

stanz $5\,cm^3$ Wasser — versetzt. Dann fügt man $50\,cm^3$ Toluol hinzu und schüttelt 3—4 Stunden häufig oder $1^1/_2$ Stunden im Schüttelapparat. Danach wird filtriert, wenn der Extrakt sich abgesetzt hat, und man verfährt wie vorstehend.

Die Methode von *Koenig* läßt sich leicht und schnell ausführen und ist deshalb zu empfehlen, wo es sich um Ausführung vieler Analysen handelt. Die abgelesenen Drehungswinkel sind ziemlich groß, der Fehler, der sich immer einschleicht, wird deshalb kaum irgend eine Rolle spielen. Für die Analyse von Handelspräparaten ist die Methode sehr schnell und genügend genau. *Rasmussen*[1]) empfiehlt nur, die Flasche mit Toluol und Tabakextrakt häufig zu schütteln und sie nicht nur 4, sondern lieber 12 Stunden stehen zu lassen, denn man läuft sonst Gefahr, daß man nicht alles Nikotin gewinnt.

Bertrand und *Javillier*[2]) haben ungefähr gleichzeitig ein ähnliches Prinzip für die Bestimmung des Nikotins zugleich mit Pyridin angegeben, worauf hier nur verwiesen werden soll.

In den Fällen nämlich, wo der Tabaksaft durch mit Pyridin und Pyridinhomologen versetzte Pflanzensäfte verfälscht worden ist, werden durch Fällen mit Silicowolframsäure falsche Resultate erhalten, weil das Pyridin durch die Silicowolframsäure ebenfalls gefällt wird.

Versuche zur Trennung des Nikotins von dem Pyridin.[3]) *Rasmussen* hält die Frage der Trennung des Nikotins von dem Pyridin nicht für völlig gelöst.

Die ersten Versuche zur Trennung von Nikotin und Pyridinbasen finden sich bei *Vohl* und *Eulenberg*[4]), die sich des Umstandes bedienen, daß das Zinkchloriddoppelsalz des Nikotins in Äther und Weingeist schwer löslich ist. Versuche hierüber haben ergeben, daß Pyridin auch gefällt wurde, wenn auch nicht so vollständig. *Thoms*[5]) gibt an, daß, wenn man eine Mischung von Nikotin und Pyridin oder seinen Homologen mit Wasserdampf und Essigsäure destilliert, das Nikotin in der Flüssigkeit zurückbleibt, während Pyridin usw. übergehen. *Pontag*[6]) erhält mit demselben Verfahren vorzügliche Resultate, aber weder er noch *Thoms* führen einen direkten Beweis. Die Methode wurde von den beiden Forschern nicht bei Tabakpräparaten, sondern bei der Untersuchung der Verbrennungsprodukte des Tabaks benutzt.

Rasmussen kombinierte diese Methode mit der Kieselwolframsäure-Methode und erzielte brauchbare Resultate.

Nach Versuchen von *Rasmussen* darf man folgern, daß *Thoms'* Annahme zum Teil richtig ist. Pyridin läßt sich aus Essigsäure durch

---

[1]) *Rasmussen*, loc. cit. S. 124.
[2]) *G. Bertrand* und *M. Javillier*, Ann. Chim. analyt. T. **16**. p. 251 (1911).
[3]) *H. B. Rasmussen*, loc. cit. S. 125.
[4]) *Vohl* und *Eulenberg*, Arch. d. Pharm. Bd. **197**. S. 152.
[5]) *Thoms*, Ber. d. Deutsch. Pharm. Ges. Bd. **10**. S. 26 (1900).
[6]) *Pontag*, Zeitschr. f. Unters. d. Nahrungs- u. Genußm. Bd. **6**. S. 667 (1903).

Wasserdampf vollständig abdestillieren. Nikotin geht nur in Spuren mit über. Oxalsäure hält sowohl Pyridin als auch Nikotin zurück. Salicylsäure verhält sich wie Essigsäure, aber ist weniger bequem zu benutzen.

Der schwierige Punkt der Methode ist die Feststellung des Zeitpunktes, bei welchem alles Pyridin beseitigt worden ist. Wenn man davon ausgeht, daß alles Pyridin (wo es sich nur um etwa 0,2 *g* handelt) übergegangen ist, wenn etwa 175 cm^3 abdestilliert sind und das Volumen der im Destillationskolben befindlichen Flüssigkeit bis auf etwa ein Drittel reduziert worden ist, so irrt man sich nicht sehr. Bei Tabakextrakten ist nach der Methode in folgender Weise zu verfahren:

2—5 *g* Tabakextrakt werden mit Alkali und Petroläther, wie S. 133 angegeben, behandelt. 25 cm^3 der Äther-Petrolätherlösung werden mit 20 cm^3 Essigsäure (15%) dreimal ausgeschüttelt. Die essigsaure Flüssigkeit wird mit einem Kolben von etwa 500 cm^3 mit einem Wasserdampfstrom destilliert. Der Destillationskolben wird während der ganzen Destillation schwach erwärmt, so daß das Volumen der Flüssigkeit sich auf etwa $^1/_3$ vermindert. Es werden 150—200 cm^3 abdestilliert, indem man, wenn 125 cm^3 übergegangen sind, 5 cm^3 des folgenden Destillats mit 2 Tropfen Salzsäure und 2 Tropfen Kieselwolframsäure prüft. Wenn das Destillat hierdurch opalisierend wird oder einen geringen Niederschlag absetzt, so fängt das Übergehen des Nikotins an und die Destillation wird unterbrochen. Wenn die im Kolben befindliche Flüssigkeit kalt geworden ist, wird mit 5 cm^3 Salzsäure (15%) versetzt und die Lösung mit Wasser in ein Becherglas hinübergespült. Die Gesamtmenge der Flüssigkeit beträgt dann etwa 100 cm^3. Sie wird mit Kieselwolframsäure gefällt.

Die Methode ist etwas mühsamer als die *Koenig*sche, erfordert jedoch nur geringe Zeit. Alles Pyridin überzutreiben, ohne daß etwas Nikotin mitgeführt wird, erfordert Übung und Sorgfalt, man kann aber dann auch genügend genaue Resultate erzielen.

Der Nachweis des Pyridins in Tabakextrakten läßt sich am leichtesten nach der Methode von *A. Wöhlk*[1]) (zum Nachweis von Pyridin in Ammoniaksalzen) ausführen: 15—20 cm^3 des ätherischen Auszugs des alkalischen Tabakextraktes werden in einer Schale mit einigen Tropfen Essigsäure versetzt und die ätherische Flüssigkeit vollständig verdunsten gelassen. Der Verdampfungsrückstand wird mit etwa 0,5 *g* kristallinischem Natriumkarbonat und etwa 5 *g* pulverisiertem Natriumborat versetzt. Das Ganze wird umgerührt und sorgfältig gemischt. Das Pyridin läßt sich dann durch den Geruch erkennen. Auf diese Weise kann man weniger als ein Zentigramm Pyridin neben 25mal so viel Nikotin nachweisen.

---

[1]) *A. Wöhlk*, Archiv f. Pharm. org. Chemie. Jahrg. **1912**. Nr. 10.

E. F. Harrison und *P. A. W. Self*[1]) geben folgende Vorschrift zur Bestimmung des Nikotins in Tabak: Dieser wird mit Wasserdampf destilliert, bis einige Tropfen des Destillates mit Jod keinen Niederschlag mehr geben. Das Destillat wird in gemessener Menge n-Säure aufgefangen, sodann mit n-Alkali zurücktitriert (Indikator: Lackmus oder Cochenille) und so das gesamte flüchtige Alkali (Nikotin + Ammoniak) bestimmt. Nach neuem Zusatz von 10 *cm*³ Säure auf 50 *cm*³ eindampfen, Nikotin mit Jod fällen, im Filtrat nach Zusatz von Thiosulfat bis zur Entfärbung Ammoniak mit Alkali überdestillieren. Die Übereinstimmung der Resultate ist genügend gut.

K. Dangelmajer[2]) zieht das Ausschütteln wässeriger Lösungen von Nikotin mit Trichloräthylen der Wasserdampfdestillation vor. Das Trichloräthylen entfernt Nikotin quantitativ aus alkalischer Tabaklauge. Das Nikotin ist aus seiner Lösung in Trichloräthylen mit verdünnter Salzsäure oder Schwefelsäure leicht quantitativ extrahierbar unter Gewinnung einer Lösung von 20—25% Nikotinsulfat oder -chlorid.

Bestimmung des Nikotins in Gegenwart von Ammoniak.[3]) Die Bestimmung gründet sich auf die Tatsache, daß Nikotin mit Pikrinsäure ein Dipikrat bildet, welches in wässeriger Lösung neutral reagiert, in alkoholischer Lösung dagegen sauer und in letzterer Lösung zur Neutralisation 1 Äquivalent Säure braucht, während sich Ammoniak in beiden Lösungsmitteln normal verhält. Zur Neutralisation von 1 Molekül Ammoniak und 1 Molekül Nikotin sind also in wässeriger Lösung 3, in alkoholischer Lösung nur 2 Moleküle Pikrinsäure nötig. Aus der Differenz der in beiden Fällen benötigten Säuremengen ergibt sich demnach die vorhandene Nikotinmenge. Zur Ausführung der Bestimmung benötigt man einer gesättigten wässerigen Pikrinsäurelösung und einer $^1/_{20}$-n-Barytlösung. Die zu untersuchende Lösung wird mit einer gemessenen Menge Pikrinsäurelösung im Überschuß versetzt, die Flüssigkeit in zwei Teile geteilt und beide getrennt zur Trockne eingedampft. Der eine Teil wird mit Wasser aufgenommen, von unlöslichem Pikrat abfiltriert und mit Baryt und Lakmoid zurücktitriert. Der andere Teil wird in Alkohol gelöst und ebenfalls mit Baryt zurücktitriert. Aus der Differenz berechnet sich dann der Gehalt an Nikotin. Zur Bestimmung des Nikotins im Tabak wird eine bestimmte Menge Tabak (1,5—3,5 *g*) mit Magnesiamilch im Wasserdampfstrom destilliert, das Destillat in einer gemessenen Menge Pikrinsäurelösung (50—100 *cm*³) aufgefangen und dann wie oben weiter verfahren.

Oxydation von Nikotin zu Nikotyrin.[4]) *F. Blau* verfährt zur Darstellung von Nikotyrin wie folgt: Je 40 *g* Nikotin

---

[1]) *E. F. Harrison* und *P. A. W. Self*, Pharm. Journ. [4]. Vol. **34**. p. 718 (1912).

[2]) *K. Dangelmajer*, Chem.-Ztg. Bd. **42**. S. 290 (1918).

[3]) *R. Spallino*, Gazz. chim. ital. Vol. **43**. II., p. 493 (1913).

[4]) *F. Blau*, Ber. d. Deutsch. chem. Ges. Bd. **27**. S. 2535 (1894).

werden mit dem aus 170 *g* (4 Mol.) Silbernitrat gefällten und ausgewaschenen feuchten Silberoxyd in 400 cm^3 Wasser suspendiert im Wasserbad am Rückflußkühler erhitzt. Nach 6 Stunden zeigt sich Entwicklung von Kohlensäure, nach weiteren 10—15 Stunden ist diese beendigt und auch alles Silberoxyd reduziert. Es wird abgesaugt und mit Wasser gewaschen; im Filtrat B ist alles Nikotin und ein großer Teil des Nikotyrins. Der Rückstand A wird mit warmem Alkohol gewaschen, bis dieser hell gefärbt abläuft, hierauf wird der Alkohol abdestilliert und der Rückstand mit Äther versetzt. Es bleibt ein Harz, das nochmals mit wenig warmem Alkohol gelöst und mit Äther gefällt wird. Die vereinigten Ätherlösungen werden abgedampft und nochmals mit frischem, trockenem Äther aufgenommen, wobei noch Harz zurückbleibt. Die Lösung wird verdunstet, der Rückstand bei 100° im Vakuum getrocknet und im Ölbad destilliert. Bei 15 *mm* Druck zeigt das im Dampfe befindliche Thermometer konstant 149—150°. Das Ölbad muß zum Schluß auf 200° erhitzt werden, da sonst die im Kölbchen zurückbleibende nicht flüchtige Schmiere viel Nikotyrin zurückhält. Das Destillat ist frei von Nikotin und nach einmaligem Destillieren im Vakuum absolut rein. Es wiegt zirka 3 *g*, doppelt so viel Nikotyrin aber steckt noch in der wässerigen Lösung B. Diese wird mit Pottasche versetzt, mit Äther erschöpft, die Lösung von Nikotin und Nikotyrin verdampft, getrocknet und im Vakuum fraktioniert. Bei 15 *mm* Druck geht das Nikotin bei 123° über, das Nikotyrin bei 149—150°. Man gewinnt bei ziemlich scharfem Ausfraktionieren zirka 15 *g* fast reines Nikotin zurück und 6—7 *g* Nikotyrin, das aber noch von kleinen Mengen Nikotin befreit werden muß.

Dies geschieht am besten, wenn man das Öl in einem Meßröhrchen mit dem doppelten Volum Wasser und 1 cm^3 Normalsalzsäure heftig schüttelt, über Nacht absitzen läßt und dies so oft wiederholt, bis das aus der wässerigen Lösung erhaltene, anfangs über 200° schmelzende Pikrat schon bei 160° schmilzt.

Dann verwandelt man das Öl ins Pikrat, kristallisiert aus Alkohol um und zerlegt das völlig gereinigte Salz. Die Base siedet dann vollkommen konstant unter 15 *mm* Druck bei 149° (unkorr.), 150° (korr.), unter 744 *mm* Druck bei 273—274° (unkorr.), 280—281° (korr.). Die Gesamtausbeute beträgt 8—9 *g* und kann durch Anwendung niedrigerer Temperatur nicht verbessert werden. Dagegen dürfte man durch Verminderung des Silberoxyds bessere Ausbeuten erlangen können.

Ein mit der Base getränkter Fichtenspan färbt sich mit Salzsäure bald schmutzig blaugrün. Eine Lösung des Nikotyrins in verdünnter Salzsäure (1 Molekül Base auf 1 Molekül Salzsäure) reagiert stark sauer.

Die Addition von Jodmethyl erfolgt bei gewöhnlicher Temperatur bei zirka 60° und bei 130° in methylalkoholischer Lösung oder ohne Lösungsmittel. Das entstehende Jodmethylat ist in Methyl- und Äthylalkohol, sowie in Wasser in der Kälte ziemlich schwer, in der Hitze

leicht löslich und kristallisiert aus diesen Lösungsmitteln in glänzenden, hellgelben Nadeln vom Schmelzpunkt 211—213°.

Synthese des i-Nikotins.

Pictet und *Crépieux* stellten durch Erhitzen von β-Aminopyridin (I) mit Schleimsäure das N-β-Pyridylpyrrol (II) dar. Nach Analogie mit dem entsprechenden Acetyl- und Phenylpyrrol lagert sich das N-β-Pyridylpyrrol beim Erhitzen auf höhere Temperatur (Destillation durch schwach glühende Röhren) in α-, β-Pyridylpyrrol (III) um, aus dem mit Jodmethyl eine Verbindung entsteht, die mit Nikotyrinjodmethylat (IV) identisch ist.

I. → II. →

III. → IV.

Nikotyrinjodmethylat.

Von diesem aus konnte *Pictet* nunmehr weiter zum Nikotin gelangen.

Durch Destillation mit Kalk konnte er der Verbindung IV 1 Mol. Jodmethyl entziehen. Die so erhaltene Base (V) ist identisch mit dem Nikotyrin, welches *Étard* durch gemäßigte Oxydation des Nikotins darstellte.

Es war nunmehr die Rückverwandlung des Nikotyrins in Nikotin (VI) zu bewerkstelligen.

V. VI.

Nikotyrin Nikotin.

Da die beiden Basen zueinander in derselben Beziehung stehen wie Pyrrol und Pyrrolidin, hat man zu diesem Zwecke vier Wasserstoffatome in den Pyrrolkern des Nikotyrins einzuführen, ohne zu gleicher Zeit den Pyridinkern zu hydrieren.

Diese Reduktion einer Hälfte des Moleküls erwies sich aber als nicht direkt ausführbar, da sich die beiden ungesättigten Ringe des Nikotyrins bei der Hydrierung durchaus ähnlich verhalten. Bei Anwendung schwacher Reduktionsmittel wird keiner angegriffen, bei energischer Hydrierung werden aber stets beide gleichzeitig reduziert.

Man kommt aber zum Ziele, wenn man zuerst ein Atom Jod in den Pyrrolkern einführt, was leicht durch Behandlung des Nikotyrins mit Jod in alkalischer Lösung geschieht. Das so gewonnene Jodnikotyrin läßt sich dann schon durch Zinn und Salzsäure reduzieren, wobei ein Dihydronikotyrin (VII) entsteht, welches verschieden ist sowohl von dem Dehydronikotin von *Pinner* und *Wolffenstein*, wie auch von dem Nikotein, welches *Pictet* und *Rotschy* im Tabak gefunden haben. Mit Brom behandelt, liefert dieses Dihydronikotyrin ein Perbromid (VIII).

VII. HC—CH_2; C—C, CH_2; N; CH_3; N

VIII. BrC—CH_2; C—C, CH_2; N; H, CH_3, Br . Br_2; N

Dieses läßt sich mit Zinn und Salzsäure weiter reduzieren; es entsteht eine Base, die alle Eigenschaften des Nikotins, das Drehungsvermögen ausgenommen, besitzt.

Darstellung von N-β-Pyridylpyrrol[1]: Als Ausgangsmaterial für die Gewinnung dieses Körpers dient das β-Aminopyridin. *Pictet* und *Crépieux* bereiteten es nach dem gleichen Verfahren wie *A. Philips*[2]) und *F. Pollak*[3]), d. h. durch Überführung der Nikotinsäure in ihr Amid und Behandlung desselben mit Kaliumhypobromit. (Ausbeute 52% der theoretischen Menge.)

25 *g* β-Aminopyridin werden mit 28 *g* Schleimsäure gemischt und aus einer Retorte im Sandbade destilliert. Zuerst geht Wasser, dann ein hellgelbes Öl über und es hinterbleibt wenig eines kohligen Rückstandes.

Das Öl ist ein Gemisch von n-Pyridylpyrrol mit ziemlich viel unverändertem Aminopyridin. Es wird zuerst mit wenig Wasser ge-

[1]) *A. Pictet* und *P. Crépieux*, Ber. d. Deutsch. chem. Ges. Bd. **28**. S. 1904 (1895).
[2]) *A. Philips*, Chem.-Zeit. Bd. **18**. S. 642.
[3]) *F. Pollak*, Monatsh. f. Chem. Bd. **16**. S. 45.

schüttelt, in welchem das Aminopyridin sehr leicht löslich ist, das Pyrrol dagegen wenig. Das so behandelte Produkt enthält aber noch beträchtliche Mengen der primären Base. Es wird nun mit einem Überschuß von Essigsäureanhydrid versetzt und der fraktionierten Destillation unterworfen. Auf diese Weise gelingt es, 8 *g* reines Pyridylpyrrol zu isolieren.

Das n-β-Pyridylpyrrol stellt eine ziemlich dünnflüssige, hellgelbe, schwach blau fluoreszierende Flüssigkeit dar, welche bei —10° nicht erstarrt und unter 730 *mm* Druck bei 250,5—251° siedet. Spezifisches Gewicht 1,1044 bei $\frac{24^0}{4^0}$. Es besitzt einen schwachen, nicht unangenehmen Geruch, der an den des Benzaldehyds erinnert. An der Luft und am Licht verändert es sich nicht. In Wasser ist es sehr wenig löslich, wird aber von allen organischen Lösungsmitteln leicht aufgenommen. Die ätherische Lösung zeigt eine schwach blaue Fluoreszenz. Die alkoholische Lösung färbt den Fichtenspan blau.

Das Pikrat scheidet sich durch Vermischen der alkoholischen Lösungen der Base und Pikrinsäure als voluminöser Niederschlag ab; es kristallisiert aus Alkohol und Wasser, worin es in der Kälte sehr schwer löslich ist, in gelben Nadeln vom Schmelzpunkt 178°.

Umlagerung von N-β-Pyridylpyrrol in α-, β-Pyridylpyrrol.

Die Umlagerung durch Hitze vollzieht sich beim n-Pyridylpyrrol ziemlich leicht. Das Produkt der Destillation durch die schwachglühende Röhre bildet ein braunes Öl, welches nach kurzem Stehen fast vollständig erstarrt. Die Reinigung geschieht durch Waschen mit kaltem Ligroin, worin das unveränderte n-Pyridylpyrrol leicht löslich ist, Wiederauflösen der Kristalle in Benzol, und Fällen durch Ligroin. Man erhält so eine weiße, unter dem Mikroskop in kleinen Nadeln erscheinende Masse, die den Schmelzpunkt 72° zeigt. Der Körper ist in Alkohol, Äther, Benzol, Chloroform und Eisessig in der Kälte sehr leicht löslich, in Ligroin dagegen schwer. Von kochendem Wasser wird es langsam gelöst und scheidet sich beim Erkalten in wohlausgebildeten, durchsichtigen Nadeln ab. Aus verdünntem Alkohol oder aus einem Gemisch von Benzol und Ligroin kann es ebenfalls umkristallisiert werden. Die Lösungen in Alkohol und Äther zeigen eine blaue Fluorescenz.

Wird eine minimale Menge der Base mit sehr verdünnter Eisenchloridlösung erwärmt, so tritt eine orangerote Färbung auf. Die Base löst sich farblos in konzentrierter Schwefelsäure und Salzsäure, die Flüssigkeit wird beim Erwärmen rot. Die alkoholische Lösung zeigt dunkelbraune Fichtenspanreaktion.

Das Pikrat scheidet sich aus seinen warmen wässerigen oder alkoholischen Lösungen in langen, wohlausgebildeten Prismen ab; Schmelzpunkt 182°.

Behufs Methylierung[1]) des Pyridylpyrrols erwärmt man zuerst die Kaliumverbindung desselben mit einem Überschuß von Jodmethyl und Methylalkohol im geschlossenen Rohr im Wasserbade. Die Umsetzung ist dann eine vollständige, nun erfolgt aber, wie zu erwarten war, neben dem Eintritt eines Methyls an Stelle des Kaliums am Pyrrolstickstoff, auch eine Addition von Jodmethyl an den Pyridinstickstoff, so daß ein Jodmethylat folgender Formel entsteht:

N . CH_3

N

J CH_3

Dasselbe wird nach Eindampfen der methylalkoholischen Lösung vom Jodkalium durch Waschen mit wenig Wasser befreit, und aus Alkohol, worin es in der Kälte nur wenig löslich ist, umkristallisiert. Man erhält so schöne, lange, hellgelbe Nadeln, die bei 207° schmelzen und in alkoholischer Lösung den Fichtenspan rein grün färben (Nikotyrinjodmethylat).

Gewinnung des Nikotyrins aus seinem Jodmethylat.

A. Pictet und *A. Rotschy*[2]) erhitzten das Jodmethylat des Nikotyrins mit gebranntem Kalk. Das Gemisch der beiden Substanzen wurde in Verbrennungsröhren eingefüllt und daraus bei möglichst niedriger Temperatur abdestilliert. Es geht ein Öl über (Ausbeute zirka 50%), welches in warmer, alkoholischer Pikrinsäure gelöst wird. Beim Erkalten scheiden sich braungelbe Nadeln aus, die bei 160° schmelzen. Durch einmaliges Umkristallisieren aus Wasser wird ihre Farbe eine rein goldgelbe, während der Schmelzpunkt sich auf 162° erhöht.

Aus dem so gereinigten Pikrat wird die Base durch Ammoniak in Freiheit gesetzt, mit Äther extrahiert und rektifiziert. Sie geht bei 272—274° (unkorr.) über, einer Temperatur, die mit der von *Cahours* und *Étard*[3]), sowie von *Blau*[4]) für den Siedepunkt des aus Nikotin gewonnenen Nikotyrins angegebenen, zusammenfällt.

Auch die anderen Eigenschaften dieser Base stimmen mit denen des Nikotyrins, das aus Nikotin gewonnen wurde, überein. Sie ist schwerer als Wasser, darin sehr wenig löslich, riecht eigentümlich nach Morcheln und färbt den Fichtenspan langsam schmutzig grün. Ihr Platinsalz bildet orangerote Nadeln vom Schmelzpunkt 158°.

---

[1]) *A. Pictet* und *P. Crépieux,* loc. cit. S. 1911.

[2]) *A. Pictet* und *A. Rotschy,* Ber. d. Deutsch. chem. Ges. Bd. **37**. S. 1225 (1904).

[3]) *Cahours* und *Etard,* Bull. Soc. Chim. [2.] T. **34**. p. 449 (1880).

[4]) *F. Blau,* Ber. d. Deutsch. chem. Ges. Bd. **27**. S. 2538 (1894).

Darstellung von Jodnikotyrin und von Dihydronikotyrin.[1])

1 Teil Nikotyrin wird mit einer Lösung von 4 Teilen Jod in verdünnter Natronlauge geschüttelt und zu der bald entstehenden klaren Lösung Essigsäure langsam zugegeben, bis sich ein dicker, roter Niederschlag, wahrscheinlich ein Perjodid, gebildet hat. Man macht dann das Gemisch durch Zusatz von Natronlauge wieder alkalisch. Der rote Niederschlag löst sich wieder auf, und kurz darauf beginnt das Jodnikotyrin sich in Form kleiner, farbloser Nadeln auszuscheiden. Dieselben werden abfiltriert und aus heißem Wasser oder verdünntem Alkohol umkristallisiert. Durch Destillation mit Wasserdämpfen kann man die Verbindung auch vollständig rein erhalten.

Das Jodnikotyrin bildet lange, abgeplattete, blendend weiße Nadeln, Schmelzpunkt 110°. Es löst sich in heißem Wasser ziemlich leicht, sehr wenig in kaltem und verflüchtigt sich langsam mit den Wasserdämpfen. In Chloroform ist es sehr leicht, in Alkohol, Benzol und Äther leicht, in Ligroin kaum löslich. Verdünnte Mineralsäuren nehmen es mit gelber Farbe auf. Fichtenspanreaktion grün.

Das Monojodmethylat entsteht beim Behandeln der Base mit überschüssigem Methyljodid bei Wasserbadtemperatur. Durch Umkristallisieren aus Methylalkohol erhält man es in langen, hellgelben Nadeln vom Schmelzpunkt 196—197°.

Reduziert man das Jodnikotyrin mit Zinkstaub und Natronlauge, so wird nur das Jod durch Wasserstoff ersetzt und es wird Nikotyrin regeneriert. Behandelt man es aber mit granuliertem Zink und verdünnter Salzsäure kurze Zeit auf dem Wasserbade, so verwandelt es sich quantitativ in Dihydronikotyrin (N-Methyl-α-, β-pyridylpyrrolin).

Dasselbe wird aus der salzsauren Lösung durch Zusatz von viel konzentrierter Kalilauge und Extrahieren mit Äther gewonnen. Nach Abdestillieren des Äthers bleibt eine farblose Flüssigkeit zurück, die konstant bei 248° (korr.) d. h. 4° höher als Nikotin übergeht. In allen seinen Eigenschaften zeigt das Dihydronikotyrin eine große Ähnlichkeit mit dem Nikotin, während es dagegen vom Nikotyrin stark abweicht. Sein Geruch gleicht dem des Nikotins. Es löst sich leicht und ohne Fluorescenz in Wasser, Alkohol und Äther und besitzt eine stark alkalische Reaktion. Es färbt den Fichtenspan nicht. Seine Lösungen in kalten Mineralsäuren sind farblos, werden aber durch Eindampfen an der Luft rot. In Gegenwart überschüssiger Schwefelsäure entfärbt es Kaliumpermanganat augenblicklich.

Das Pikrat kristallisiert aus Wasser in kleinen, gelben, sternförmig gruppierten Nadeln vom Schmelzpunkt 156°.

---

[1]) *A. Pictet* und *P. Crépieux,* Ber. d. Deutsch. chem. Ges. Bd. 31. S. 2018 (1898).

Reduktion des Nikotyrins zu inakt. Nikotin.[1])

Trägt man Brom in Dihydronikotyrin, beide in Eisessig gelöst, ein, so erfolgt rasch Entfärbung der Flüssigkeit, und nach Verdünnen mit Wasser fällt ein fester, kristallinischer, hellgelber Körper aus. Derselbe ist das Perbromid eines Monobromhydronikotyrins, bei welchem ein Atom Brom den Wasserstoff in der CH-Gruppe des Pyrrolkernes ersetzt hat.

Mit Zinn und Salzsäure behandelt, liefert dieser Körper eine Base, die nach Übersättigen mit Alkali durch Wasserdampf übergetrieben werden kann und die Eigenschaften des inaktiven Nikotins besitzt. In Gegenwart überschüssiger Schwefelsäure entfärbt sie Kaliumpermanganat nicht mehr, wie dies das Dihydronikotyrin augenblicklich tut. Ihre Salze entsprechen in ihrem Aussehen und in ihren Schmelzpunkten denjenigen des i-Nikotins.

Das synthetische Tetrahydronikotyrin[2]) besitzt denselben Geruch, dieselben Löslichkeitsverhältnisse und denselben Siedepunkt (242 bis 243° unkorr.) wie das inaktive und das natürliche Nikotin. Sein spezifisches Gewicht wurde bei $\frac{20^0}{4^0}$ zu 1,0084 bestimmt (i-Nikotin 1,0082).

Das Pikrat bildet, aus Wasser umkristallisiert, lange, gelbe Nadeln vom Schmelzpunkt 218°. Das Chlorplatinat zeigt die gleichen Eigenschaften (Kristallform, Zersetzungspunkt bei zirka 280°) und die gleiche Zusammensetzung wie das Platinsalz des natürlichen Nikotins.

Zur *Gewinnung des l-Nikotins aus i-Nikotin* verfährt man folgendermaßen.[3]) Das i-Nikotin (1 Mol. Gew.) wird zu einer Lösung von Rechtsweinsäure (2 Mol. Gew.) in möglichst wenig Wasser gegeben. Die sich ausscheidenden Kristalle werden so lange umkristallisiert, bis sie den Schmelzpunkt 88—89° vom Bitartrat des l-Nikotins zeigen. Dann wird aus dem Salze die Base durch Natronlauge in Freiheit gesetzt, mit Äther extrahiert, über Kali getrocknet und destilliert.

Das l-Nikotin ist, frisch bereitet, ein farbloses Öl, das sich in Wasser leicht löst und einen unangenehmen, betäubenden, in reinem Zustande nicht an Tabak erinnernden Geruch und brennenden Geschmack besitzt. Es ist nur im Wasserstoffstrome oder im Vakuum unzersetzt destillierbar; an der Luft bräunt es sich bald und verharzt. Der Siedepunkt[4]) liegt bei 246,1—246,2° unter 730,5 *mm* Druck. Das spezifische Gewicht[4]) $d_4^{10} = 1,0180$, $d_4^{20} = 1,0097$. Das spezifische Drehungsvermögen[4]) $[\alpha]_D^{20} = -166,39^0$. Brechungsexponent bei $20^0 = 1,5280$.

[1]) *A. Pictet*, Ber. d. Deutsch. chem. Ges. Bd. **33**. S. 2355 (1900).
[2]) *A. Pictet* und *A. Rotschy*, Ber. d. Deutsch. chem. Ges. Bd. **37**. S. 1225 (1904).
[3]) *Pictet* und *Rotschy*, Ber. d. Deutsch. chem. Ges. Bd. **37**. S. 1230 (1904).
[4]) Ebenda. S. 1231.

Die Base ist außerordentlich giftig. Die Salze derselben sind zweisäurig, leicht löslich, schwer kristallisierend und drehen die Ebene des polarisierten Lichtes nach rechts.

Physiologische Eigenschaften der beiden aktiven Nikotine.

A. Mayor [1]) hat bei der physiologischen Prüfung der beiden aktiven Nikotine folgende Resultate erhalten:

Sowohl beim Meerschweinchen als beim Kaninchen sind die Wirkungen äußerst verschieden, je nachdem Rechts- oder Linksnikotin zur Anwendung kommt. Vor allem ist festzuhalten, daß Linksnikotin eine zweimal stärkere allgemeine Giftigkeit besitzt als Rechtsnikotin, wenn man als Versuchstier das Meerschweinchen benutzt und wässerige Lösungen unter die Haut einspritzt, welche 1% durch Salzsäure genau neutralisiertes Alkaloid enthalten. Für das Linksnikotin beträgt die tödliche Dosis bei Meerschweinchen von nicht über 300 *g* Gewicht 1 *mg* pro 100 *g*. Beim Rechtsnikotin braucht es 2 *mg* pro 100 *g* Gewicht, um den Tod herbeizuführen.

Außerdem ist das Vergiftungsbild ganz bedeutend verschieden. Das Linksnikotin, und zwar sowohl das natürliche als das künstliche, bewirkt beim Meerschweinchen sogleich nach der Einspritzung eine gewisse Erregung; das Tier stößt Schreie aus, was auf heftigen Schmerz schließen läßt. Die Einspritzung von Rechtsnikotin scheint dagegen schmerzlos zu sein. Nach Vergiftung mit Linksnikotin treten alsbald Lähmungserscheinungen auf; die hinteren Extremitäten sind zuerst ergriffen, die anderen folgen bald nach. Die Atmung verschnellert sich, sie wird tief, ausgezogen und mühsam. Bald darauf durchlaufen kleine Zuckungen den Rumpf und die Glieder und schließlich tritt ein heftiger Krampfanfall auf. Wenn die verabreichte Dosis tödlich ist, lassen dann die Krampferscheinungen allmählich nach; die Atmungsbewegungen werden immer seltener, das Herz schlägt langsamer und der Tod tritt durch Stillstand der Atmung ein. Ganz anders verhält es sich mit dem Rechtsnikotin. Die gleiche Dosis von 1 *mg* pro 100 *g* Versuchstier bewirkt nichts anderes als ein Sträuben des Felles und ein leichtes Zittern. Auch diese geringfügigen Symptome zeigen sich nur vorübergehend, und das Tier kehrt darauf ziemlich schnell in seinen Normalzustand zurück. Vergrößert man die Dosis bis zu 1,5 *mg*, so verstärkt sich nur das Zittern, nach und nach erholt sich aber das Tier. Nimmt man Kaninchen zu diesen Versuchen und spritzt man das Gift in die hintere Randvene des Ohres ein, so findet man den gleichen Unterschied in der Wirkungsweise der zwei Nikotinarten.

Pictet und *Rotschy* machen darauf aufmerksam (l. c.), daß in der verschiedenen Wirkung der beiden Nikotine auf den tierischen Organismus wohl ähnliche Verhältnisse vorliegen wie im Verhalten optischer

---

[1]) Ber. d. Deutsch. chem. Ges. Bd. **37**. S. 1233 (1904).

Antipoden gegen organisierte und nicht organisierte Fermente, welche besonders durch die Arbeiten von *Pasteur* und *E. Fischer* bekannt geworden sind.

Rizinin.

CH
C CH ?
N
$CH_3OOC.C$ C
$N.CH_3$

Im Jahre 1864 fand *Tuson*[1]) im wässerigen Auszug der Samen von Ricinus communis ein Alkaloid, das er Rizinin nannte. Ungekeimter Rizinussamen enthält nur zirka 1,1%, junge, grüne Pflanzen 0,7—1,0% und etiolierte Keimpflanzen in den lufttrockenen Kotyledonen bis 3,3%.

Die folgende Methode zur Darstellung des Rizinins[2]) hat sich, was Ausbeute an Alkaloid anbelangt, unter vielen anderen Versuchen als die beste bewährt. Der ungeschälte Samen (Ricinus communis) wird zwischen rotierenden Walzen nicht zu fein verrieben, das Rizinusöl durch Extraktion mit Petroläther entfernt und der Rückstand dreimal mit Wasser ausgekocht (auf je 10 *kg* Samen zusammen etwa 120 *l* Wasser). Der wässerige Auszug wird von den gröberen Anteilen durch ein Sieb, von den feinen darin enthaltenen Partikeln durch eine Filterpresse filtriert. Die vollständig klare, schwach gelb gefärbte Lösung wird im Vakuum (etwa 100 *mm*) zu einem dicken Sirup eingedampft. Es gelingt, den Sirup auf flachen Eisenschalen, die mit überhitztem Wasserdampf indirekt geheizt werden, in eine vollkommen trockene Masse zu verwandeln, die leicht zu einem Pulver verrieben werden kann. Der pulvrige Rückstand wird im Soxhlet mit Alkohol extrahiert, beim geeigneten Konzentrieren des Alkohols kristallisiert das Rizinin schon in ziemlich reinen Kristallen aus. Aus 300 *kg* Rizinussamen werden etwa 450 *g* unreines Alkaloid erhalten.

In vollkommen reinem Zustande (nach mehrmaligem Umkristallisieren des Rohproduktes aus Wasser unter Anwendung von Tierkohle) kristallisiert das Alkaloid in kleinen, weißen Nadeln vom Schmelzpunkt 200—201°. Das Rizinin scheidet sich kristallwasserfrei aus. Es ist in allen gebräuchlichen Lösungsmitteln schwer löslich und reduziert Permanganat in schwefelsaurer Lösung sofort. Es ist optisch inaktiv. Gegen konzentrierte Salpetersäure ist es unempfindlich. In der Hitze gelöst, resultiert beim Verdampfen zur Trockne unverändertes Ausgangsmaterial. Das Rizinin zeigt intensiv die *Weidel*sche Reaktion.[3]) Das Histidin zeigt dieselbe Reaktion.[4])

---

[1]) *Tuson*, Journ. f. prakt. Chem. Jahrg. **1864**. S. 457.
[2]) *B. Böttcher*, Ber. d. Deutsch. chem. Ges. Bd. **51**. S. 673 (1918).
[3]) Man vergleiche *Fischer*, Ber. d. Deutsch. chem. Ges. Bd. **30**, S. 2236 (1897).
[4]) *Fränkel*, Monatsh. f. Chem. Bd. **24**. S. 229 (1903).

Soave [1]) und *Evans* [2]) beschäftigten sich näher mit der Konstitution des Alkaloids und erkannten übereinstimmend in dem Körper den Methylester einer Säure, die durch Verseifen mit Pottasche aus dem Alkaloid entsteht. *Soave* nahm als wahrscheinliche Formel des Esters $C_{17}H_{18}N_4O_4$, *Evans* $C_{16}H_{18}N_4O_4$ an.

Schulze [3]) beobachtete, daß bei der Oxydation des Alkaloids mit Kaliumbichromat und Schwefelsäure Blausäure entsteht. Die eingehenden Untersuchungen von *Maquenne* und *Philippe* [4]) führten zu einer von der obigen etwas abweichenden Formel. Die beiden Autoren beschreiben den Abbau der Substanz, der schließlich nach ihren Angaben zum Pyridin führt. Aus ihren Analysen geht als einfachste Formel für das Rizinin $C_8H_8N_2O_2$ hervor, im Gegensatz zu anderen Autoren, die dem Rizinin ungefähr die doppelt so große Molekularformel zuschrieben. Die durch Verseifen mit Pottasche erhaltene Rizininsäure von der Formel $C_7H_6N_2O_2$ geht durch Erhitzen mit rauchender Salzsäure im Rohr unter Abspalten von Ammoniak und Kohlendioxyd in eine Base über, die von ihnen als N-Methyl-β-oxy-γ-pyridon angesprochen wurde.

Durch Behandeln dieses mit Phosphorpentachlorid entsteht ein Dichlor-pyridin und aus diesem durch Reduktion mit Jod und Phosphor Pyridin selbst. Die angenommene Formel für das Oxypyridon ergab die Grundlage zur Aufstellung einer Konstitutionsformel für die Rizininsäure und somit für das Rizinin selbst, in welchem der als Ammoniak abgegebene Stickstoff ringartig in den Pyridinkern eingefügt ist.

Neuere Untersuchungen von *Böttcher* [5]) führen zur obigen Anschauung über die Konstitution dieses Alkaloids. Folgende Tatsachen wurden experimentell festgestellt:

1. Rizinin ist optisch inaktiv.

2. Rizinin enthält eine Methylimid-Gruppe (festgestellt durch eine Methylimid-Bestimmung nach *Herzig* und *H. Meyer*).

3. Rizinin ist der Methylester der Rizininsäure, denn durch Behandlung des Silbersalzes der Säure mit Jodmethyl in Chloroformlösung entsteht Rizinin zurück.

4. Rizininsäure und somit auch Rizinin enthält eine doppelte Bindung (das einfache Molekulargewicht $C_8H_8N_2O_2$, siehe Punkt 5, vorausgesetzt), denn bei der Reduktion mit Natriumamalgam in alkalischer Lösung entsteht in quantitativer Ausbeute Dihydro-rizininsäure.

---

[1]) *Soave,* Bull. de la Soc. Sciences [3]. T. **14**. p. 835 (1895).
[2]) *Th. Evans,* Journ. Amer. Chem. Soc. Vol. **22**. p. 39 (1899).
[3]) *E. Schulze,* Ber. d. Deutsch. chem. Ges. Bd. **30**. S. 2197 (1897).
[4]) *L. Maquenne* und *L. Philippe,* Compt. rend. T. **138**. p. 506 (1904); T. **139**. p. 840 (1904); Bull. de la Soc. Sciences [3]. T. **31**. p. 466 (1904). T. **33**. p. 103 (1905).
[5]) *B. Böttcher,* Ber. d. Deutsch. chem. Ges. Bd. **51**. S. 673 (1918).

5. Eine Molekulargewichtsbestimmung des Rizinins ist wegen seiner Schwerlöslichkeit in allen organischen Lösungsmitteln schwer durchführbar. Günstigere Lösungsbedingungen zeigt der Methylester der Dihydro-rizininsäure, also das Dihydro-rizinin. Seine Molekulargewichtsbestimmung ergab das einfache Molekulargewicht.

6. Oxydation des Rizinins mit Chromsäure liefert neben anderen Abbauprodukten 1 Mol. Blausäure auf 1 Mol. Rizinin.[1]) Dieses Resultat ist deshalb von Wichtigkeit, weil auch gewisse Aminosäuren bei der Oxydation mit Chromsäure Blausäure abspalten[2]), insbesondere scheint dies beim Histidin[3]) festgelegt, das sowohl analytisch als auch synthetisch als eine Glyoxalin-carbonsäure erkannt wurde.

7. Die Annahme, daß das Rizinin in irgend einer Beziehung zum Glyoxalin steht, wird noch durch andere Tatsachen gestützt.

Eine Zinkstaubdestillation des Rizinins ergab neben Dipyridin wenig eines wasserunlöslichen Öles, das qualitativ alle Merkmale eines Pyrrol-Abkömmlings aufwies (Verharzen mit Säuren u. dgl.).

Rizininsäure $C_7H_6N_2O_2$. Zur Verseifung wird das Rizinin mit der 15fachen Menge 5%iger Pottaschelösung 2 Stunden lang gekocht. Beim Ansäuern der alkalischen Lösung fällt die Rizininsäure aus als weißes, kristallinisches Pulver, das sich in allen organischen Lösungsmitteln auch in der Hitze außerordentlich schwer löst. Aus Wasser umkristallisiert, schmilzt die Säure bei 296—298° unter Zersetzung. Durch Umsetzung des Silbersalzes mit Jodmethyl gelangt man zum Rizinin zurück.

Dihydro-rizininsäure $C_7H_8N_2O_2$ und Dihydro-rizinin. 15 *g* Rizininsäure werden in 600 *cm*³ Wasser suspendiert, mit wenig Alkali in Lösung gebracht und portionsweise in der Kälte mit 400 *g* 5%igem Natriumamalgam versetzt. Läßt die Wasserstoffentwicklung nach, wird auf dem Wasserbade schwach erwärmt. Zum Schluß der Reaktion wird neuerdings etwa 1—2 Stunden auf dem siedenden Wasserbade erhitzt. Hierauf wird die alkalische Lösung vom Quecksilber abgegossen und mit Salzsäure angesäuert. Beim Eindampfen der sauren Lösung kristallisiert die Dihydro-rizininsäure in kleinen, weißen, fettglänzenden Nadeln aus, die abgesaugt und in eiskaltem Wasser gewaschen werden. Die so erhaltene Dihydro-rizininsäure enthält immer noch wenig unveränderte Rizininsäure beigemengt. Deshalb wird die Rohkristallisation in wenig Wasser suspendiert, mit Alkali gerade in Lösung gebracht und nochmals mit Natriumamalgam behandelt (auf 15 *g* Rohprodukt etwa 50 *g* Natriumamalgam). Die Aufarbeitung geschieht genau so, wie oben beschrieben. Die nun auskristallisierende Dihydro-rizininsäure ist rein (Ausbeute 13—15 *g*).

---

[1]) Qualitativ schon beobachtet von *Schulze* und *Winterstein*, Zeitschr. f. phys. Chem. Bd. 43. S. 211 (1904).

[2]) *R. H. Plimmer*, Journ. of Physiol. Vol. 32. p. 51 (1904).

[3]) *Fränkel*, loc. cit.

Die Dihydro-rizininsäure bildet, aus Wasser umkristallisiert, kleine, weiße Nadeln. Der Schmelzpunkt hängt wesentlich von der Art des Erhitzens ab. Schnell erhitzt, schmilzt die Substanz bei 245°, langsam erhitzt erst bei 255°.

Die Säure löst sich in Wasser und in allen organischen Lösungsmitteln leichter als die Rizininsäure.

Oxydation der Rizininsäure. Hiezu werden 10 *g* Rizininsäure in 700 cm^3 Wasser suspendiert, zum Sieden erhitzt und eine Lösung von 30 *g* Chromsäureanhydrid in 150 *g* konzentrierter Schwefelsäure während 1 Stunde langsam zutropfen gelassen. Die Flüssigkeit wird bis zur reinen Grünfärbung des Chromsulfats (etwa 5 Stunden) gekocht. Die Blausäureentwicklung ist nach etwa 2 Stunden Kochdauer zu Ende.

Nach dem Abkühlen wird die Schwefelsäure mit überschüssigem Bariumhydroxyd und das Bariumhydroxyd mit verdünnter Schwefelsäure genau gefällt, vom Bariumsalz abfiltriert und die schwach gelb gefärbte neutrale Lösung zur Trockne eingedampft. Der Rückstand (1,5 *g*) wird aus wenig wässerigem Alkohol umkristallisiert, um ihn von anhaftenden braunen Schmieren zu befreien. Die Kristalle sind oxalsaures Methylamin.

Zinkstaub-Destillation. 10 *g* Rizinin werden mit der 10fachen Menge Zinkstaub vermischt, in einem Verbrennungsrohr, dessen vorderes Ende zu einem Vorstoß ausgezogen ist, zur schwachen Rotglut erhitzt. Im vorderen Teile befindet sich mit Zinkstaub imprägnierter Bimsstein; durch das Rohr wird während des Glühens ein sorgfältig getrockneter Strom von Wasserstoff geschickt. In der eisgekühlten Vorlage kondensiert sich eine wasserhelle, stark nach Pyridin riechende Flüssigkeit, in der gelbe Öltropfen schwimmen. Während des Versuches entweichen große Mengen von Ammoniak. Das Kondensat, das stark alkalisch reagiert, wird mit Wasser verdünnt und die darin suspendierten Öltröpfchen mit Äther ausgeschüttelt.

Man wäscht die ätherische Lösung mehrmals mit Wasser, trocknet mit Pottasche und verdampft. Es hinterbleibt 0,1 *g* Substanz, die qualitativ alle Eigenschaften eines Pyrrolderivates aufweist (intensive Fichtenspanreaktion. Verharzen beim Kochen mit Mineralsäuren und beim Stehen an der Luft).

Die wässerige Lösung wird mit Salzsäure neutralisiert und auf die Hälfte ihres Volumens eingedampft. Goldchlorid fällt ein goldgelbes, aus kleinen Nadeln bestehendes Kristallpulver (Schmelzpunkt 250° u. Z.). Die Goldbestimmung des Aurates deutet auf ein Dipyridyl hin, dessen Entstehung beim Durchleiten von Pyridin durch glühende Röhren bekannt ist.[1])

---

[1]) *Roth*, Ber. d. Deutsch. chem. Ges. Bd. **19**. S. 360 (1886).

Spaltung der Rizininsäure mit Säuren und Alkalien.

Erhitzen mit Barytwasser. $8 g$ Rizininsäure, mit einer Lösung von $300 g$ $Ba(OH)_2 + 8H_2O$ in $500 cm^3$ Wasser 10 Stunden unter Rückfluß gekocht, liefern $3{,}53 g$ salzsaures N-Methyl-oxypyridon. Schmelzpunkt 155°. $4 g$ Rizininsäure werden unverändert zurückgewonnen.

Das aus dem Chlorhydrat in Freiheit gesetzte N-Methyl-oxy-pyridon wird aus Azeton umkristallisiert. Schmelzpunkt 171°. (*Maquenne* und *Philippe* finden 170—171°.)

$2 g$ Säure, mit $10 cm^3$ rauchender Salzsäure im Rohr auf 150° erhitzt, liefern $1{,}44 g$ wasserfreies Methyl-oxy-pyridon vom Schmelzpunkt 171°.

III. Alkaloide der Pyrrolidingruppe.

Es gehören hierher die wichtigen Alkaloide der Solanaceen, Kokaalkaloide und solche der Lupinenarten.

Stachydrin, Methylbetain der Hygrinsäure (Dimethylbetain des α-Prolins).

H_2C——CH_2
H_2C $CH.C:O$
N——O
CH_3 CH_3

Darstellung.

Das Stachydrin kann aus den Knollen von Stachys tuberifera oder aus den Blättern von Citrus aurantium dargestellt werden, und zwar mit Hilfe von Phosphorwolframsäure oder durch Extraktion der Base mit einer alkoholischen Sublimatlösung.[1])

$95 kg$ frische Stachysknollen werden möglichst gut zerkleinert, mit heißem Wasser übergossen, der Extrakt teils durch Abfiltrieren, teils durch Abpressen vom Rückstande getrennt und mit Bleiessig versetzt, wobei ein starker Niederschlag entsteht. Das Filtrat des Bleiessigniederschlags wird unter Zusatz von Essigsäure stark eingeengt, sodann mit Schwefelsäure stark angesäuert, nochmals filtriert und mit Phosphorwolframsäure versetzt. Der sich ergebende Niederschlag wird abfiltriert, mit 5%iger Schwefelsäure gut ausgewaschen, dann durch

[1]) *E. Schulze* und *G. Trier,* Zeitschr. f. physiol. Chemie. Bd. **67**. S. 59 (1910). — *N. T. Delcano,* Bulet. de Stiinte din Bucuresti. Bd. **23**. S. 39 (1914).

Verreiben mit Bariumhydroxyd und Wasser zersetzt. Nach dem Austreiben des Ammoniaks wird die durch Filtration von den unlöslichen Bariumverbindungen getrennte Basenlösung mit Salpetersäure neutralisiert und im Wasserbade stark eingeengt. Diese Lösung wird durch Silbernitrat und Barytwasser gefällt. Die „Argininfraktion“ dieses Niederschlags liefert Argininnitrat in beträchtlicher Menge (etwas mehr als 1,5 *g*). Das Filtrat vom Argininsilberniederschlage wird durch Salzsäure vom gelösten Silber befreit, dann mit Schwefelsäure neutralisiert und nun stark eingeengt; mit Schwefelsäure stark angesäuert, nochmals filtriert und mit Phosphorwolframsäure versetzt. Der abfiltrierte Niederschlag wird mit 5%iger Schwefelsäure ausgewaschen und durch Baryt zersezt. Die durch Einleiten von Kohlensäure vom Baryt befreite Basenlösung wird unter Zusatz von Salzsäure zur Sirupkonsistenz eingedunstet. Der Sirup verwandelt sich im Exsikkator allmählich in eine, nur noch sehr wenig Mutterlauge einschließende Kristallmasse. Letztere wird zuerst in der Kälte, dann unter Erwärmen mit absolutem Alkohol behandelt, wobei sie fast gänzlich in Lösung geht. Diese wird mit einer alkoholischen Merkurichloridlösung versetzt, um das Stachydrin als Quecksilberdoppelsalz zu fällen. Die Fällung wird in heißem Wasser gelöst; es bleibt ein kleiner, dunkel gefärbter Rückstand. Die in Lösung gegangene Quecksilberverbindung wird zum Teil direkt mit Schwefelwasserstoff versetzt, zum Teil zur Kristallisation gebracht und erst dann mit Schwefelwasserstoff behandelt. In beiden Fällen liefert die vom Schwefelquecksilber abfiltrierte Lösung beim Verdunsten einen Sirup, der sich im Exsikkator langsam in eine Kristallmasse verwandelt. Letztere wird mit absolutem Alkohol zu einem Brei verrieben und dann auf eine Nutsche gebracht. Auf der Nutsche bleibt salzsaures Stachydrin in nahezu farblosen Kristallen zurück, während eine ziemlich dunkel gefärbte Mutterlauge abfließt. Letztere liefert beim Verdunsten wieder Kristalle, die in der gleichen Weise behandelt werden. Die davon abgesogene Mutterlauge enthält neben salzsaurem Stachydrin auch salzsaures Cholin, dessen Entfernung erforderlich ist, um den Rest des Stachydrins gewinnen zu können.

Das Stachydrin [1]) wird im Gegensatz zum Cholin durch Kaliumtrijodid nur in saurer, nicht in alkalischer Lösung gefällt. Man macht daher die Mutterlauge durch Zusatz von Natronlauge alkalisch und versetzt sie sodann mit Kaliumtrijodid. Der hervorgebrachte Niederschlag liefert salzsaures Cholin, wenn er mit Hilfe von molekularem Kupfer zerlegt wird. Aus der vom Niederschlage abfiltrierten Flüssigkeit kann man durch Ansäuren und weiteres Versetzen mit Kaliumtrijodid salzsaures Stachydrin gewinnen. Es wird nach dem Auskristallisieren zur Entfernung der Mutterlauge auf eine Tonplatte gebracht.

---

[1]) Nach der Methode von *Stanek,* Zeitschr. f. physiol. Chem. Bd. 46. S. 280; Bd. 47. S. 83; Bd. 48. S. 334.

Eine zweite Darstellung des Stachydrins aus den Blättern der Orange (Citrus aurantium) verläuft in gleicher Weise wie die oben angeführte: nur ergibt sich bei der Fällung mit Silbernitrat und Barytwasser kein Arginin. Die im Filtrat von dieser Fällung noch enthaltenen Basen werden durch Phosphorwolframsäure gefällt, die bei Zerlegung des so erhaltenen Niederschlags resultierende Basenlösung mit Salzsäure angesäuert und eingedunstet. Der nach und nach kristallisierende Verdampfungsrückstand wird mit absolutem Alkohol behandelt, mit Merkurichlorid versetzt, wobei eine sehr starke Fällung entsteht. Sie wird, zusammen mit dem beim Eindunsten der Mutterlauge noch gewonnenen Produkt aus heißem Wasser umkristallisiert, dann mit Schwefelwasserstoff zersetzt. Die vom Schwefelquecksilber abfiltrierte Lösung verwandelt sich, zur Sirupkonsistenz eingedunstet, im Exsikkator nach und nach in eine Kristallmasse, die nur wenig Mutterlauge enthält. Nach Zusatz einer geringen Menge Alkohol wird die Masse auf die Nutsche gebracht, auf der die weißen Kristalle des Stachydrinchlorids zurückbleiben.

Eine Verschiedenheit der aus den Orangenblättern dargestellten Base vom Stachydrin aus Stachysknollen konnte in keiner Hinsicht konstatiert werden; auch erwiesen sich beide Substanzen als optisch inaktiv.

Eigenschaften. Das Stachydrin, $C_7H_{13}NO_2 + H_2O$, dargestellt durch Zerlegung des Stachydrinchlorids mit Silberoxyd, bildet farblose, durchsichtige Kristalle, die an der Luft zerfließen. Sie lösen sich sehr leicht in Wasser und Alkohol, in siedendem Chloroform sehr schwer, in kaltem Chloroform und in Äther sind sie unlöslich. Die Lösungen reagieren neutral. Stachydrin besitzt einen unangenehm süßlichen Geschmack. Bei 100° getrocknet, verlieren die Kristalle etwa 10% ihres Gewichts. Das Stachydrin destilliert unter vermindertem Druck bei 235° unter Umlagerung in den isomeren Hygrinsäuremethylester. Es ist gegen Permanganat in schwefelsaurer Lösung beständig und zeigt die Fichtenspanreaktion der Pyrrolderivate sehr deutlich. Optisch inaktiv.

Stachydrinchlorid, $C_7H_{13}NO_2 . HCl$, kristallisiert in großen, durchsichtigen Prismen, die sich in Wasser leicht lösen, aber nicht zerfließlich sind. Löslich in kaltem, absolutem Alkohol, enthält kein Kristallwasser, reagiert stark sauer, schmilzt unter Zersetzung bei 235°. Optisch inaktiv.

Stachydringoldchlorid, $C_7H_{13}NO_2 . HCl . AnCl_3$, fällt beim Zusatz von Goldchlorid zur Lösung des salzsauren Stachydrins als gelber Niederschlag aus, der nach einiger Zeit kristallinisch wird und sehr charakteristische Formen, nämlich vierseitige Blättchen von rhombischem Habitus, erscheinen läßt. Beim Erwärmen mit Wasser schmilzt es ölig zusammen. In kaltem Wasser ist es schwer, in heißem ziemlich löslich. Bei rascherem Erhitzen wird der Fp. öfters bei 225° gefunden.

Nachweis.

Stachydrinäthylester, $C_6H_{12}N.COO.C_2H_5.HCl$, ist wie der Methylester nur in saurer Lösung beständig.

Das Stachydrinchlorid zeigt folgende Reaktionen: Phosphorwolframsäure gibt eine weiße, Phosphormolybdänsäure eine gelbliche, Kaliumwismutjodid eine rote Fällung. Kaliumquecksilberjodid bringt eine im Überschuß des Reagenses lösliche Fällung hervor. Kaliumperjodid erzeugt einen dunkel gefärbten Niederschlag; Gerbsäure fällt nichts. Mit Pikrinsäure fällt in konzentrierter Lösung ein Pikrat, das rechtwinklig begrenzte Nadeln vom Fp. 195—196° zeigt.

Durch Spaltung des salzsauren Stachydrinäthylesters mit getrocknetem Chlorwasserstoffgas entsteht Hygrinsäure, durch Spaltung mit Kalilauge Dimethylamin und hieraus ergibt sich die oben angeführte Konstitutionsformel. Sie wird ferner dadurch bewiesen, daß Stachydrin synthetisch entsteht beim Behandeln des Hygrinsäureesters mit Jodmethyl und dann mit Silberoxyd.

Die Base ist in ihrem Verhalten dem Betain sehr ähnlich und zeigt auch mit dem Trigonellin, dem Methylbetain der Nikotinsäure, sehr viel Ähnlichkeit.

Die bei der Erforschung der Konstitution des Stachydrins erhaltenen Resultate führen zu der Vorstellung, daß die Bildung dieser Base in den Pflanzen mit dem Abbau der Eiweißstoffe im Zusammenhang steht. Eine Stütze für diese Annahme liegt in der Tatsache, daß im Saft der Stachysknollen neben Stachydrin Stickstoffverbindungen nachgewiesen sind, die mit Sicherheit für Produkte des Eiweißabbaues erklärt werden können, nämlich Glutamin, Tyrosin und Arginin. Betain, Stachydrin und Trigonellin sind nach der Ansicht von *Schulze* und *Trier* wahrscheinlich Nebenprodukte des Stoffwechsels, die an den physiologischen Vorgängen sich nicht mehr beteiligen. Als Muttersubstanz für das Stachydrin wird Prolin, für Betain Cholin oder Glykokoll in Betracht gezogen.

Wie oben erwähnt wurde, steht Stachydrin der Hygrinsäure sehr nahe. Letztere (0,1 *g* subkutan) ist gegenüber Fröschen wirkungslos, ihr Methylester verursacht Lähmungen. Von eingenommenem Stachydrin (2 *g*) geht im menschlichen Körper ein Teil (0,7 *g*) unverändert in den Harn über.

Spaltung des Stachydrinäthylesters in Hygrinsäure-äthylester.[1])

Zu dessen Darstellung wird das salzsaure Stachydrin mit wenig absolutem Alkohol übergossen; dann wird getrocknetes Chlorwasserstoffgas eingeleitet, wobei alles in Lösung geht. Beim Eindunsten dieser Lösung und Trocknen im Vakuum erhält man einen schwer kristallisierenden Sirup.

---

[1]) *E. Schulze* und *G. Trier*, Ber. d. Deutsch. chem. Ges. Bd. **42**. S. 4654 (1909).

Das auf diese Weise erhaltene salzsaure Salz des Stachydrinäthylesters ist in Wasser und Alkohol sehr leicht, nicht aber in Äther löslich.

Das im Destillationskölbchen noch einmal im Vakuuum bei 120° getrocknete salzsaure Salz des Esters wird der Destillation unterworfen. Bei 235° beginnt die Zersetzung unter Aufschäumen (wobei Chlormethyl frei wird). Das Destillationsprodukt wird noch einmal destilliert; dabei geht der Hygrinsäure-äthylester zwischen 77—79° bei 18*mm* Druck über. *Willstätter* gibt für diesen Ester einen Siedepunkt von 75—76° bei 12*mm* an.

Der Ester ist mit Wasser, Alkohol und Äther mischbar; die wässerige Lösung reagiert stark alkalisch. Mit Platinchlorid gibt sie keine Fällung, mit Goldchlorid entsteht eine ölige, bald erstarrende Fällung. Das Golddoppelsalz ist in kaltem Wasser schwer, auch in heißem Wasser wenig löslich, leicht in Alkohol. Aus Wasser kristallisiert es in rechtwinklig begrenzten Prismen. Ausbeute an rohem Ester etwa 20% der Theorie.

Die Gewinnung der Hygrinsäure geschah in mehrfacher Weise. Zum Teil sublimierte sie während der Zersetzung des Esterchlorhydrats im Kölbchen. Die Hauptmenge der Hygrinsäure wurde aber erhalten durch Verseifung des Esters entweder durch Erhitzen mit Wasser auf 120° unter Druck oder durch Kochen des Esters mit frisch gefälltem Kupferhydroxyd. In allen Fällen wurde das Kupfersalz der Säure dargestellt. Es ist in Wasser und Alkohol leicht löslich, unlöslich in Benzol und Äther. In Chloroform ist es besonders in der Wärme löslich; die sehr konzentrierte Lösung ist schön blau gefärbt, beim Zusatz von mehr Chloroform schlägt die Farbe in Rotviolett um. Durch Ausfällen der chloroformigen Lösung erhält man hellblaue, kleine Nadeln.

Synthese des Stachydrin aus Hygrinsäure.

Durch Behandeln des Hygrinsäureesters mit Jodmethyl und dann mit Silberoxyd wurde eine neutral reagierende, in Wasser und Alkohol sehr leicht lösliche Verbindung erhalten, deren salzsaures Salz mit überschüssiger Goldchloridlösung versetzt wurde. Das so entstandene Chloraurat erwies sich identisch mit dem aus dem natürlichen Stachydrin erhaltenen. Es zeigt gleiche Kristallgestalt und gleichen Schmelzpunkt.

Hygrine.

Vorkommen: Aus südamerikanischer Coca, und zwar aus Truxillo- und Cuscoblättern, gelang es *Liebermann*[1]), zwei Basen zu iso-

[1]) *Liebermann*, Ber. d. Deutsch. chem. Ges. Bd. **22**. S. 675 (1899). — *C. Liebermann* und *O. Kühling*, Ber. d. Deutsch. chem. Ges. Bd. **24**. S. 707 (1891); Bd. **26**. S. 851 (1892). — *C. Liebermann* und *G. Cybulski*, Ber. d. Deutsch. chem. Ges. Bd. **28**. S. 578 (1895); Bd. **29**. S. 2050 (1896). — *C. Liebermann* und *F. Giesel*, Ber. d. Deutsch. chem. Ges. Bd. **30**. S. 1113 (1897).

lieren, Hygrin ($C_8H_{15}NO$) und Cuskhygrin ($C_{13}H_{24}N_2O$), Amidoketone, die durch Oxydation mit Chromsäure in Hygrinsäure übergehen.

Darstellung: Aus dem wässerigen, mit Soda schwach alkalisierten Extrakte der Cocablätter, dem das Cocain durch Ausschütteln mit Äther entzogen ist, erhält man durch Übersättigen mit Soda und wiederholtes Ausäthern eine ölige Flüssigkeit, welche neben neutralen Ölen flüssige Basen enthält. Letztere werden der Flüssigkeit mit Hilfe von Säuren entzogen und die entstehenden Salze mit Natronlauge zerlegt. Derartige aus den Coca- resp. Truxilloblättern gewonnene Rohbasen können durch Fraktionierung im Vakuum in zwei Hauptfraktionen zerlegt werden. Der niedriger siedende Anteil enthält das gewöhnliche oder α-Hygrin, der höher siedende das β-Hygrin. Aus den flüssigen Basen der peruanischen Cuscoblätter erhält man ebenfalls zwei Verbindungen, nämlich das α-Hygrin und das Cuskhygrin.

Hygrin.

1-Methyl-2-acetonyl-pyrrolidin.

```
          N.CH3
         /    \
     H2 C      CH.CH2.CO.CH3
        |      |
     H2 C------CH2
```

Das Hygrin findet sich besonders in den peruanischen Cuscoblättern, in denen es bis zu 0,2% vorkommt. Es ist eine an der Luft sich bräunende Flüssigkeit, siedet bei 92—94° unter 20 *mm*, bei 111 bis 113° unter 50 *mm*, bei 193—195° unter gewöhnlichem Druck. Spezifisches Gewicht $d^{17}_4 = 0{,}935$. Spez. Drehung $\alpha_D = -1{,}30$. Das Pikrat $C_8H_{15}NO.C_6H_2(NO_2)_3OH$ kristallisiert aus Alkohol in gelben Nadeln vom Schmelzpunkt 148°. Das Oxim, welches entsteht beim Erhitzen der Base mit Hydroxylamin auf dem Wasserbade, kristallisiert aus siedendem Äther in weißen Nadeln oder Blättchen, die bei 116—120° schmelzen.

Vorstehende Formel des Hygrins gründet sich auf die Entstehung eines Monoximes aus dem Hygrin, den Abbau des Hygrins zu Hygrinsäure oder 1-Methylpyrrolidin-2-carbonsäure und die Synthese desselben. Letztere wurde von *K. Hess*[1]) durchgeführt. Er hat gefunden, daß sich sekundäre Hydramine der Pyrrolidinreihe durch die Einwirkung von Formaldehyd in tertiäre Aminoketone umzuwandeln vermögen. Unter Benützung der Erfahrung, daß der Pyrrolkern in hervorragender Weise befähigt ist, nach den verschiedensten Methoden Substituenten aufzu-

[1]) *K. Hess*, Ber. d. Deutsch. chem. Ges. Bd. **46**. S. 3113, 4104 (1913).

nehmen, ist ihm dann die Synthese des racemischen Hygrins gemäß folgendem Schema vom Pyrrol ausgehend gelungen:

$$\begin{array}{c}\mathrm{NH} \\ \mathrm{HC}\diagup\ \diagdown\mathrm{CH} \\ \mathrm{HC}\!=\!=\!\mathrm{CH}\end{array} \longrightarrow \begin{array}{c}\mathrm{NH} \\ \mathrm{HC}\diagup\ \diagdown\mathrm{C.CH_2.CH(OH).CH_3} \\ \mathrm{HC}\!=\!=\!\mathrm{CH}\end{array} \longrightarrow$$

$$\begin{array}{c}\mathrm{NH} \\ \mathrm{H_2C}\diagup\ \diagdown\mathrm{CH.CH_2.CH(OH).CH_3} \\ \mathrm{H_2C}\!-\!-\!\mathrm{CH_2}\end{array} \xrightarrow{\mathrm{CH_2O}} \begin{array}{c}\mathrm{N.CH_3} \\ \mathrm{H_2C}\diagup\ \diagdown\mathrm{CH.CH_2.CO.CH_3} \\ \mathrm{H_2C}\!-\!-\!\mathrm{CH_2}\end{array}$$

Darstellung von 1-α-Pyrrol-propan-2-ol[1]), $C_4H_4N.CH_2CH(OH).CH_3$.

In die ätherische Lösung der aus 12*g* Magnesium, 60*g* Bromäthyl und 34*g* Pyrrol dargestellten Pyrrolmagnesium-Verbindung wird eine mit dem doppelten Volumen absoluten Äthers verdünnte Lösung von 30*g* Propylenoxyd unter starkem Turbinieren an gut wirkendem Rückflußkühler allmählich zugegeben. Es tritt lebhafte Reaktion ein, die durch Eis gemäßigt wird. In kurzer Zeit hat sich ein feiner Niederschlag gebildet, der sich bei weiterer Zugabe von Propylenoxyd so vermehrt, daß gegen Ende der Reaktion nur durch sehr starkes Turbinieren für eine gute Durchmischung gesorgt werden kann.

Nachdem alles Propylenoxyd zugegeben ist, wozu durchschnittlich $^3/_4$ Stunden benötigt werden, läßt man noch zweckmäßig eine halbe Stunde bei gewöhnlicher Temperatur weiter turbinieren und arbeitet dann sofort auf. Zu dem Zweck wird das Reaktionsgemisch mit 200*g* Eisstücken zersetzt und nach kräftigem Durchschütteln der ätherische Anteil von der wässerigen Aufschwemmung der Magnesiumsalze abgehoben. Jetzt erst werden die Magnesiumsalze mit der berechneten Menge verdünnter Schwefelsäure in Lösung gebracht. Durch die vorzeitige Abtrennung der ätherischen Lösung der Hauptmenge des Reaktionsprodukts wird also eine nachteilige Verunreinigung durch den beim Ansäuern entstehenden Bromwasserstoff vermieden, was für die katalytische Hydrierung im Folgenden unumgänglich notwendig ist.

Die bis zur sauren Reaktion auf Lackmus abgesättigte wässerige Lösung wird mit Ammoniumsulfat ausgesalzen und mehrere Male mit Äther extrahiert. Die vereinten ätherischen Lösungen werden darauf 3—4mal mit je 50 cm^3 verdünnter Schwefelsäure (1:40) durchgeschüttelt und mit destilliertem Wasser solange gewaschen, bis dieses auf Lackmus neutral reagiert. Nach dem Trocknen mit Pottasche, zweckmäßiger mit frisch geglühtem Natriumsulfat, wird die Lösung vorsichtig vom Äther befreit, der Rückstand im Vakuum destilliert. Nachdem zunächst im Vakuum unverändertes Pyrrol und etwas Brom-

---

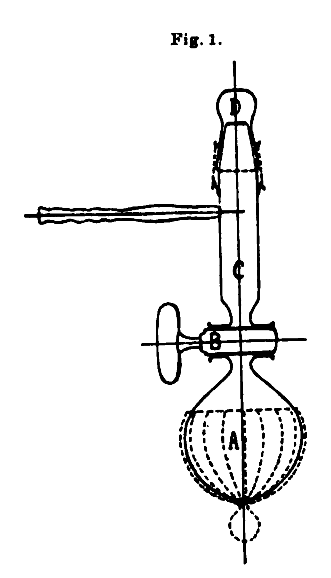
[1]) *K. Hess*, Ber. d. Deutsch. chem. Ges. Bd. **46**. S. 3113 (1913).

isopropylalkohol entfernt worden ist, ist es für die weitere erstmalige Fraktionierung zweckmäßig, ein Vakuum von 0,2—0,5 *mm* zu benutzen, da sonst die letzten Anteile aus dem stets vorhandenen sirupösen Rückstand nur unter Zersetzung der Substanz möglich sind, wodurch das Präparat für die katalytische Hydrierung an Brauchbarkeit einbüßt:

I. Ölbad 125—130°, Siedepunkt 94—96°, Ausbeute 10 *g*
II. „ 140° „ 99—107° „ 3 *g*

1-α-Pyrryl-propan-2-ol ist bei gewöhnlicher Temperatur ein dickflüssiges Öl von der Konsistenz des Glyzerins und kann selbst bei Anwendung niederer Temperaturen nicht zum Kristallisieren gebracht werden. Bei mehrtägigem Stehen an der Luft färbt es sich zunächst gelblich, dann rot und geht nach mehrwöchentlichem Verbleiben in einen dicken, roten Sirup über. Der Körper zeigt die üblichen Reaktionen und Eigenschaften der Pyrrolderivate und ist besonders leicht in kaltem und warmem Wasser löslich.

Fig. 1.



Reduktion des 1-α-Pyrryl-propan-2-ols zu 1-α-Pyrrolidyl-propan-2-ol, $C_4H_8N.CH_2.CH(OH).CH_3$.

Zur katalytischen Reduktion des Pyrrolderivates mit Wasserstoff bei Gegenwart von Platinmohr dient nebenstehende Anordnung.[1]) Um die Anwesenheit jeglichen Sauerstoffs auszuschließen, wird das frische Platinmohr zunächst in einer Suspension von Eisessig solange in einer Wasserstoff-Atmosphäre in Gefäß A geschüttelt, bis keine Volumenabnahme mehr erfolgt. Dann wird durch Schließen des Hahnes B die Eisessiglösung der zu reduzierenden Substanz in Gefäß C durch wiederholtes Ausspülen mit Wasserstoff von jeglicher Spur eingeschlossenen Sauerstoffs befreit. Wird nun Ventil B geöffnet, so kann die Lösung leicht durch Erzeugung eines Überdruckes (10 *cm* Hg-Säule) in A eingeführt werden. Um diesen Druck bequem halten zu können, wird die Kapsel D mit Drähten befestigt. Die Vereinigung der zu reduzierenden Substanz mit dem Katalysator wird so unter Vermeidung jeder Spur von Sauerstoff erreicht.

Das Platinmohr [2]) wird im wesentlichen nach den Angaben von *O. Loew* [3]) durch Reduktion von (zweckmäßig salzsäurehaltiger) Pla-

---

[1]) Man vergl. *C. Paal*, Ber, d. Deutsch. chem. Ges. Bd. **41**. S. 808 (1908).
[2]) *R. Willstätter* und *D. Hatt*, Ber. d. D. chem. Ges. Bd. **45**. S. 1472 (1912).
[3]) *O. Loew*, ebenda. Bd. **23**. S. 289 (1890).

tinchlorwasserstoffsäure mit überschüssigem Formaldehyd und konzentrierter Natronlauge gewonnen; es setzt sich gut ab und läßt sich rasch auswaschen, wenn man nach der Fällung die alkalische Flüssigkeit etwa eine Viertelstunde auf 50° erwärmt. Man wäscht dann in einem hohen Zylinder das Platinmohr durch häufiges Dekantieren mit destilliertem Wasser aus. Nach *K. Hess* [1]) erhält man viel wirksamere Platinpräparate, wenn man nach dem Dekantieren mit destilliertem Wasser bis zum Verschwinden der Chlorreaktion mit dem Lösungsmittel nachwäscht, in dem man die Hydrierung vorzunehmen wünscht, d. h. in diesem Falle mit Eisessig. Hiedurch wird jede unnötige Berührung des Katalysators mit Luftsauerstoff vermieden, die stets eintritt, wenn man nach *Willstätter* den Niederschlag sofort in den Vakuumexsikkator bringt, dort trocknen läßt und vor dem Gebrauch durch Öffnen des Exsikkator-Hahnes Luft hinzutreten läßt. Mit dem nach *Hess* präparierten Platinmohr kann eine bedeutend schnellere Reaktionsgeschwindigkeit erreicht werden.

Das Platin wird möglichst ausgenützt, wenn man zunächst nur einen Bruchteil (zirka 0,075 *g* bei 3 *g* Substanz) der Gesamtmenge zugibt und nach und nach den Rest in weiteren entsprechenden Portionen. Diese Zugabe läßt sich im Verlauf der Reduktion ohne Zutritt von Luftsauerstoff bequem ermöglichen; durch die Öffnung des stets mit Wasserstoff gefüllten Behälters C wird eingefüllt und durch Zugabe weniger Kubikzentimeter Eisessig das Platin durch längeres Schütteln völlig mit Wasserstoff gesättigt. 3,60 *g* Pyrrolbase (Siedepunkt 137 bis 141° (F. g. i. D.), Ölbad 160—165, 14 *mm* Druck) nehmen in 16 Stunden 1166 cm^3 Wasserstoff auf (15—17°, 756 *mm*), während 1254,2 cm^3 berechnet sind (0°, 760 *mm*), wozu 0,5 *g* Mohr notwendig sind.

Das Reaktionsprodukt wird nach dem Abdunsten des Eisessigs im Vakuum (50°, 19 *mm*) und Aufnahme mit verdünnter Kalilauge durch mehrmaliges Ausäthern gesammelt. Nach dem Trocknen der ätherischen Lösung über geriebenes Ätznatron erhält man durch vorsichtiges Abdunsten des Äthers aus einem Wasserbade von nicht mehr als 40°, mit Hilfe eines *Hempel*schen Aufsatzes das 1-α-Pyrrolidyl-propan-2-ol, das bei 115—120° (Ölbad 135—140°) und 15 *mm* Druck siedet. Ausbeute 2,1 *g*. Es ist ein dickflüssiges Öl, das nicht kristallisiert.

Einwirkung von Formaldehyd auf 1-α-Pyrrolidyl-propan-2-ol, Überführung in r-Hygrin.[2])

2,5 *g* 1-α-Pyrrolidyl-propan-2-ol werden in 5 cm^3 Wasser gelöst und nach dem Ansäuern mit 6 cm^3 40%iger Formaldehydlösung im Rohr 4 Stunden auf 115—120° erhitzt. Nach der Reaktion herrscht kein Druck im Rohr; sein Inhalt ist bräunlich gefärbt; er wird nach dem Al-

---

[1]) *K. Hess*, ebenda. Bd. 46. S. 4109 (1913).

[2]) *K. Hess*, Ber. d. Deutsch. chem. Ges. Bd. 46. S. 4104 (1913).

kalisieren durch Lauge mit Wasserdampf abgetrieben und aufgearbeitet. Die aus ihrer wässerigen Lösung durch Stangenkali abgeschiedene Base wird mit Äther aufgenommen und über Bariumoxyd getrocknet. Die Destillation ergab folgende Resultate:

Ölbad (90—100°) Siedep. 79—83° (F. g. i. D.) Druck 14 *mm* (über Bariumoxyd)
„ (100—110°) „ 89—92° (F. g. i. D.) Druck 21—22 *mm*.
Ausbeute 2 *g*.

Die Base stellt ein farbloses, wasserklares Öl dar. Am Licht verfärbt es sich kaum und kann wochenlang im verkorkten Röhrchen aufgehoben werden, ohne sich zu verändern. Die dem natürlichen Hygrin zugeschriebene Empfindlichkeit gegen Licht, in dem es sich schnell gelb färbt, scheint also auf Verunreinigungen zurückzuführen zu sein. Die überhitzten Dämpfe geben die Fichtenspanreaktion der Pyrrolderivate. Der Geruch der Base ist mohnartig und zeigt Verwandtschaft mit dem des Piperidins.

In verdünnter schwefelsaurer Lösung ist 1-α-N-Methyl-pyrrolidyl-propan-2-on gegen Permanganat beständig, während in alkalischer Lösung sofort Zersetzung eintritt. Mit Silbernitratlösung entsteht sofort eine schwarze Ausfällung von Silberoxyd, die beim Erwärmen einen Silberspiegel gibt.

Pikrat: Zu 0,35 *g* Base wird eine kalte Auflösung von 0,57 *g* Pikrinsäure in 12 cm^3 99,8%igem Alkohol gegeben. Sofort entsteht ein kristallinischer Niederschlag, der sich beim Einstellen in Eiswasser vermehrt. Die Kristalle erscheinen unterm Mikroskop als kleine, derbe Nadeln und werden durch Umkristallisieren aus Alkohol gereinigt. Die Substanz beginnt bei 160° langsam zu sintern (162° korr.) und schmilzt bei 174° (176° korr.) einheitlich zu einer klaren, braunen Flüssigkeit zusammen.

Cuskhygrin.

```
       CH3                              CH3
        ·                                ·
        N                                N
      /   \                            /   \
  H2C       CH.CH2.CO.CH2.CH             CH2
    |       |                  |         |
  H2C ----- CH2              H2C ------- CH2
```

Es findet sich in dem aus den Cuscoblättern erhaltenen Rohhygrin und bildet die höher siedende Hauptfraktion desselben. Synthetisch ist es bisher noch nicht gebildet worden. Versuche, die auf seine Synthese abzielen, hat in der Neuzeit *K. Hess* unternommen.[1]) Sie sind noch nicht abgeschlossen.

---

[1]) *Kurt Hess* und *Heinrich Fink*, Ber. d. Deutsch. chem. Ges. Bd. 48. S. 1986 (1915).

Eigenschaften. Cuskhygrin ist nach den Untersuchungen von *Liebermann* und *Cybulski* [1]) ein farbloses, schwach riechendes Öl, welches unter 32 *mm* Druck bei 185° (Therm. ganz im Dampf) siedet; das spezifische Gewicht d_{17}^{17} beträgt 0,9767. Die Base ist optisch inaktiv und mit Wasser ohne Trübung mischbar. Aus der ätherischen Lösung fällt Salpetersäure (spezifisches Gewicht 1,4) das in Wasser äußerst leicht lösliche *Nitrat* kristallinisch aus. — Mit 21,4% Wasser versetzt, erstarrt Cuskhygrin vollständig zu einem *Hydrat*, $C_{13}H_{24}N_2O + 3^1/_2 H_2O$, welches in farblosen, bei 40—41° schmelzenden Nadeln kristallisiert. — Das *salzsaure Cuskhygrin*, $C_{13}H_{24}N_2O.2HCl$, erhält man durch Zusatz alkoholischer Salzsäure zur Lösung der Base in absolutem Alkohol als weißen, kristallinischen Niederschlag. Aus der wässerigen Lösung des salzsauren Salzes fällt Goldchlorid das *salzsaure Cuskhygringoldchlorid*, $C_{13}H_{24}N_2O.2HCl.2AuCl_3$, als gelben Niederschlag. Das *Platindoppelsalz*, $(C_{13}H_{24}N_2O.2HCl)PtCl_4$, wird aus der alkoholischen Lösung des salzsauren Salzes durch alkoholisches Platinchlorid gefällt.

Abbau des Cuskhygrins zu Hygrinsäure (1-Methylpyrrolidin-2-carbonsäure)

```
          N.CH3
         /    \
    H2C         CH.COOH
     |           |
    H2C ——————— CH2
```

Aus Hygrin und Cuskhygrin hat *Liebermann* [2]) durch Oxydation die Hygrinsäure erhalten und für sie die Zusammensetzung $(C_5H_{10}N).COOH$ ermittelt. Auf Grund des Zerfalls beim trockenen Destillieren erkannte er in diesem Abbauprodukte eine Carbonsäure des 1-Methylpyrrolidins.

50 *g* reines Cuskhygrin, in 1 *l* Wasser gelöst, werden mit einer auf einmal zugesetzten Mischung von 230 *g* reiner Chromsäure und 340 *g* reiner Schwefelsäure in $1^1/_2$ l Wasser 7 Stunden am Rückflußkühler gekocht. Dann wird durch heiße Barytlösung gefällt. Mittels des *Pukall*schen Saugkolbens läßt sich der entstandene Brei von Chromhydroxyd und Bariumsulfat sehr gut filtrieren und auswaschen. Im Filtrat wird dann der Baryt mit Schwefelsäure genau ausgefällt und das letztere Filtrat unter Zusatz von Blutkohle im Kupferkessel auf ein kleines Volumen eingekocht. So gelingt es, relativ große Mengen Hygrinsäure darzustellen. Die Weiterreinigung der Hygrinsäure geschieht durch das Kupfersalz; dieses wird aus absolutem Alkohol umkristallisiert und die Mutterlaugen davon mit absolutem Äther ausge-

[1]) *Liebermann* und *Cybulski*, Ber. d. Deutsch. chem. Ges. Bd. **28**. S. 579 (1895); Bd. **30**. S. 1113 (1895).

[2]) *Liebermann* und *Cybulski*, Ber. d. Deutsch. chem. Ges. Bd. **29**. S. 2050 (1896).

fällt. Das hygrinsaure Kupfer ist nach dem Absaugen auf Porzellanton sogleich hübsch kristallisiert und sehr rein. Seine Menge beträgt für 50 *g* angewendeter Base 8—9 *g*.

Durch Kochen mit Alkohol unter Einleiten von Chlorwasserstoff entsteht der Hygrinsäure-äthylester, Siedepunkt 80—82° bei 14 *mm* Druck.

Synthese der Hygrinsäure.

Willstätter und *Ettlinger*[1]) haben die Synthese der Hygrinsäure durchgeführt und damit die Konstitution derselben endgültig bewiesen. Allerdings hat *Liebermann* bei der Oxydation der optisch aktiven Alkaloide wahrscheinlich optisch aktive Hygrinsäure erhalten, während das synthetische Präparat razemisch ist. Die Synthese gestaltet sich folgendermaßen:

Der α-, δ-Dibrompropylmalonsäureester kondensiert sich mit Methylamin unter Bildung von Dimethylamid der 1-Methylpyrrolidin-2,5-dicarbonsäure, welches beim Behandeln mit Salzsäure glatt neben salzsaurem Methylamin das Chlorhydrat der Hygrinsäure liefert.

$$\begin{array}{ll} Br & Br \\ CH_2 & C\langle {COOC_2H_2 \atop COOC_2H_2} \\ | & | \\ CH_2 & CH_5 \end{array} + H_2NCH_3 \longrightarrow \begin{array}{c} CH_3 \\ N \\ CH_2 \quad C\langle {CONHCH_3 \atop CONHCH_3} \\ | \qquad | \\ CH_2 \quad CH_2 \end{array} \longrightarrow$$

$$\begin{array}{c} CH_3 \\ N \\ H_2C \qquad CH.COOH \\ | \qquad\qquad | \\ H_2C \text{———} CH_2 \end{array}$$

Eigenschaften und Derivate der Hygrinsäure. Die Hygrinsäure ist leicht löslich in Wasser und Alkohol, unlöslich in Äther und kristallisiert mit einem Molekül Hydratwasser. Die wasserhaltige Säure schmilzt unregelmäßig, die wasserfreie nach *Willstätter* bei 169—170°, nach *Liebermann* bei 164°. Diese Abweichung erklärt sich dadurch, daß *Liebermann* aus dem optisch aktiven Alkaloid wahrscheinlich aktive Hygrinsäure bekommen hat, während *Willstätter* die racemische Substanz in Händen hatte.

Chlorhydrat. Aus alkoholischer Lösung scheidet sich das Salz auf Zusatz von Äther in Rosetten rhombisch oder sechseckig begrenzter Blättchen aus. Es schmilzt bei 187—188°.

---

[1]) *R. Willstätter* und *Ettlinger*, Ber. d. Deutsch. chem. Ges. Bd. 33. 1160 (1900); Bd. 35. S. 620 (1902); Ann. d. Chem. Bd. 326. 91 (1903).

Chloraurat. Es wird hergestellt durch Versetzen der Lösung von Hygrinsäure in überschüssiger Salzsäure mit konzentrierter Goldchloridlösung und schmilzt bei 190—195° unter Zersetzung.

Das *Kupfersalz* wird aus seiner Lösung in Chloroform durch Äther in wasserfreien, hellblauen Nadeln gefällt, die bei 209—210° unter Zersetzung schmelzen. Die Farbe der Chloroformlösung des Salzes schlägt beim Verdünnen von Tiefblau in Rotviolett um.

Hygrinsäureäthylester[1]), $(C_5H_{10}N)COOC_2H_5$, aus der Säure mittels äthylalkoholischer Salzsäure dargestellt, ist ein farbloses, stark alkalisch reagierendes und basisch riechendes Öl, welches bei 75° bis 76° unter 12*mm* Druck (Quecksilber im Dampfe) siedet. — *Golddoppelsalz.*[1]) Es kristallisiert aus Wasser in Aggregaten rechteckig begrenzter Säulchen, welche wasserfrei sind und bei 110,5° schmelzen.

Alkaloide der Solanaceen.

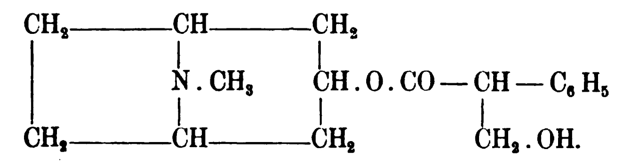
In manchen Solanumarten, wie *Atropa belladonna* (Tollkirsche), *Datura strammonium* (Stechapfel), *Hyoscyamus niger* (Bilsenkraut), finden sich mehrere in ihren Eigenschaften und ihrer chemischen Konstitution einander sehr nahe stehende Alkaloide, von denen vor allem die beiden Isomeren:

das optisch-inaktive Atropin $C_{17}H_{23}NO_3$ und
das linksdrehende Hyoscyamin „

zu nennen sind. Es mag hier sogleich erwähnt werden, daß Atropin nichts anderes ist als die razemische Modifikation des Hyoscyamins, wie insbesondere aus den Untersuchungen von *Gadamer* und *Amenomiya*[2]) hervorgeht.

Atropin.

r-Tropasäure-i-tropinester.



Vorkommen, Gewinnung und Eigenschaften desselben.

Die Base kommt in der Tollkirsche (Atropa belladonna), dem Stechapfel (Datura strammonium) sowie in der Wurzel von Scopolia japonica vor.

---

[1]) *R. Willstätter* und *Ettlinger*, Ann. d. Chem. Bd. **326**. S. 122 (1903).

[2]) *Gadamer* und *Amenomiya*, Die Beziehungen des Hyoscyamins zu Atropin und des Skopolamins zu i-Skopolamin. Arch. d. Pharm. Bd. **239**. S. 294, 321 (1901); Bd. **240**. S. 498 (1902).

Bei Züchtungsversuchen[1]) der Tollkirsche im botanischen Garten der landwirtschaftlichen Akademie zu Klausenburg traten im Jahre 1916 mehrere abnorme Pflanzen mit lichtgrünen Stengeln, lichtgelben Blüten und hellgelben bis ockergelben Beeren auf. Außer diesen lichtfarbigen Exemplaren kamen auch Übergangsformen vor. Nach den von *O. Lossonczy* ausgeführten Alkaloidbestimmungen enthielt die gelbe Tollkirsche 0,219% Alkaloid im Blatt, 0,194% im Stengel, die normale, dunkelgefärbte Tollkirsche 0,114% im Blatt, 0,147% im Stengel, die Übergangsform 0,185% im Blatt.

Zur Extraktion des Atropins aus Atropa belladonna wird folgendes Verfahren, das auf den Arbeiten von *Rabourdin, Gerrard, Pesci, Procter* u. a. beruht, empfohlen. Zwei- bis dreijährige, völlig trockene und fein gepulverte Belladonnawurzel wird zweimal mit 90%igem Alkohol unter gelindem Erwärmen ausgezogen. Die filtrierten alkoholischen Extrakte versetzt man mit wenig — ungefähr 4% des in Arbeit genommenen Wurzelpulvers — gelöschtem Kalk, läßt 24 Stunden stehen und filtriert. Das Filtrat wird bis zur schwach sauren Reaktion mit verdünnter Schwefelsäure versetzt. Man läßt das Kalziumsulfat absetzen, dekantiert und destilliert den Alkohol im Wasserbade ab. Nach Befreien des sauren Destillationsrückstandes durch Schütteln mit Äther oder Petroläther von Harz und Fett versetzt man mit Kaliumkarbonatlösung bis zur schwach alkalischen Reaktion, d. h. bis zur beginnenden Trübung. Nach 24stündigem Stehen haben sich die letzten Verunreinigungen als harzige, aber atropinfreie Masse ausgeschieden. Aus dem Filtrate wird das Atropin durch Übersättigen mit Kaliumkarbonat ausgefällt. Die nach 24stündigem Stehen vollständig abgeschiedene Rohbase wird abgepreßt, zwischen Filtrierpapier getrocknet, in wenig Wasser verteilt, nochmals abgepreßt, hierauf in Alkohol gelöst und mit Tierkohle entfärbt, die Lösung filtriert und eingeengt. Auf Zusatz von zirka dem sechsfachen Volumen Wasser scheidet sich das Atropin nach längerem Stehen in kristallinischen, konzentrisch gruppierten Krusten ab. Der Atropingehalt verschiedener Pflanzenteile wechselt je nach der Wachstumsperiode sehr beträchtlich. Nach *Mein* [2]) enthalten 1000 Teile getrockneter Belladonnawurzel etwa 3,3 Teile Atropin.

Das Atropin ist optisch inaktiv, kristallisiert aus Alkohol und Chloroform in Prismen vom Schmelzpunkt 115—116°. Seine Lösungen schmecken scharf und bitter, es ist ein starkes Gift und verdankt seine weitverbreitete medizinische Anwendung seiner Eigenschaft, die Pupille zu erweitern (Mydriasis). Es vermag den durch Muskarin hervorgerufenen Stillstand des Herzens zu heben.

---

[1]) *B. Pater,* Pharm. Post. Bd. **49**. S. 857 (1916).

[2]) *Mein,* Ann. d. Chem. u. Pharm. Bd. **6**. S. 67 (1833).

Verhalten des Atropins im Organismus des Frosches.[1]) Die Resistenz des Frosches gegenüber Atropin ist eine außerordentlich große, bei subkutaner Zufuhr verträgt er 1,2 *g* pro Kilogramm, bei intravenöser Applikation werden noch 0,15 *g* pro Kilogramm vertragen. Nach intravenöser Injektion noch nicht kreislaufschädigender Gaben verschwinden schon in den ersten 10 Minuten etwa 70% der injizierten Atropinmenge, und nach 1 Stunde ist kein Giftrest mehr im Serum nachweisbar. Nach subkutaner Injektion von Atropin läßt sich auch nach der großen Dosis von etwa 1 *mg* pro 1 *g* Frosch überhaupt kein Giftrest im Blute nachweisen. Die Gewebe nehmen das Atropin dabei so rasch auf, daß die im Blute etwa zurückbleibenden Anteile unter der Schwelle der Nachweisbarkeit liegen. Dennoch ist weder in der Leber, noch in den Muskeln des Frosches Atropin in erheblicher Menge aufzufinden. Es findet also eine rasche Entgiftung statt. Als entgiftendes Organ kommt vor allem die Leber in Betracht, die auch in vitro große Mengen schnell zu entgiften vermag, während dem Froschblut oder Serum im Gegensatz zu dem des Kaninchens keine entgiftenden Eigenschaften zukommen. Die quantitative Bestimmung des Atropins im Serum und in den Gewebsextrakten erfolgte am isolierten Froschherzen, dessen Empfindlichkeit gegenüber Atropin durch Zugabe von Azetylcholin gesteigert worden war. Die Grundlage dieser Methode war die Beobachtung, daß der Herzstillstand, der durch die kleinste noch wirksame Menge Azetylcholin bewirkt war, durch 0,0025 *mg* Atropin in 0,5 cm^3 Azetylcholinlösung gleicher Konzentration gelöst, prompt aufgehoben wurde. 0,001 *mg* Atropin in gleicher Lösung bewirken erst nach einigen Minuten einen Wiederbeginn, und noch kleinere Gaben (0,0005 *mg*) bewirkten lange Zeit äußerst langsame Pulse und erst sehr spät (nach 40 Minuten) vollständige Aufhebung der Azetylcholinwirkung.

Das inaktive Atropin entsteht auch, wie *Will*[2]) und *Schmidt*[3]) gefunden haben, aus seinem Stereoisomeren, dem Hyoscyamin, beim Erhitzen desselben unter Luftabschluß auf 110° oder aus seiner alkoholischen Lösung beim bloßen Stehen durch Zusatz einiger Tropfen Alkali, wie auch schon beim längeren Aufbewahren für sich.[4]) Es ist dies, wie beim Hyoscyamin näher ausgeführt wird, nichts Anderes als eine Razemisierung.

Beim Behandeln mit Salpetersäure[5]) sowie beim Erwärmen mit Essigsäure — resp. Benzoesäureanhydrid oder Phosphorpentoxyd auf

---

[1]) *W. F. v. Öttingen*, Arch. f. exp. Pathol. u. Pharmak. Bd. **83**. S. 381 (1918); Ch. Zentrbl. **1918**. II. 1056.

[2]) *Will*, Ber. d. Deutsch. chem. Ges. Bd. **21**. S. 1717; *Will* und *Bredig*, S. 2777 (1888).

[3]) *Schmidt*, ebenda. 1829.

[4]) *O. Hesse*, Atropin. Ann. d. Chem. Bd. **309**. S. 75.

[5]) *Pesci*, Gaz. chim. ital. Vol. **11**. p. 538 (1881); Vol. **12**. p. 60 (1882).

85° [1]) verliert Atropin ein Molekül Wasser und bildet Apoatropin, $C_{17}H_{21}NO_2$, welches mit dem natürlichen Atropin identisch befunden wurde. Dasselbe kristallisiert in Prismen vom Schmelzpunkt 60 bis 62° und zeigt keine Mydriasis. Erhitzt man Atropin auf 130°, so erfährt dasselbe eine Wasserabspaltung in etwas anderer Richtung, indem sich ein gewisser Anteil in Belladonnin, eine unkristallisierbare, firnisartige Masse, umwandelt.

Die Atropinsalze zeigen nur geringes Kristallisationsvermögen. Das in der Augenheilkunde verwendete *Atropinsulfat*, $(C_{17}H_{23}NO_3)_2H_2SO_4 + H_2O$, wird kristallinisch erhalten, wenn man eine absolut alkoholische Lösung von Schwefelsäure (1 Teil auf 10 Teile Alkohol) in eine Lösung von 10 Teilen Atropin in trockenem Äther eintröpfelt. Das Sulfat scheidet sich hiebei in Nadeln aus. — Das *Platinsalz* [2]), $(C_{17}H_{23}NO_3 . HCl)_2 PtCl_4$, bildet, durch freiwilliges Verdunsten der verdünnten Lösung bereitet, monokline Tafeln, die bei 207—208° unter Zersetzung schmelzen. — Das *Goldsalz* [3]), $(C_{17}H_{23}NO_3 . HCl) AuCl_3$, ist für das Alkaloid charakteristisch. Es fällt meist ölig aus, erstarrt aber bald und läßt sich aus heißem Wasser unter Zusatz von etwas Salzsäure umkristallisieren. Beim Erkalten trübt sich die Lösung und erst nach längerer Zeit beginnt die Ausscheidung kleiner, zu Warzen vereinigter Kristalle. Nach dem Trocknen bildet das Salz ein glanzloses Pulver, das bei 135—137° schmilzt.

Nachweis des Atropins.

Atropin, Hyoscyamin und Scopolamin geben mit Perhydrolschwefelsäure nach *Schaer* eine schöne Farbenreaktion.[4]) Übergießt man kleine Mengen der Basen mit ein paar Tropfen des Reagenses, so färben sich die Alkaloidteilchen nach $^1/_2$ Minute intensiv laubgrün, die Färbung wird dann olivgrün und schließlich mißfarbig braungrün. Auch Homatropin und Kokain geben die Färbung. Empfindlicher ist p-Dimethylamidobenzaldehyd als Reagens. 2*g* des Aldehyds werden in 6*g* konzentrierter Schwefelsäure gelöst, hiernach 0,4*g* destilliertes Wasser zugesetzt. Die gelblich bräunliche Flüssigkeit hält sich ein paar Wochen gut. Zum Nachweis von Atropin erwärmt man auf einem Uhrglas, bis intensive Rotfärbung eintritt. Die Färbung wird nach dem Erkalten intensiv kirschrot bis violettrott und bleibt tagelang unverändert. Unterm Mikroskop kann man noch die Färbung eines Alkaloidteilchens wahrnehmen, dessen Durchmesser etwa 20 μ beträgt. Atropin, Hyoscyamin und Scopolamin reagieren in gleicher Weise, Homatropin nicht, auch Tropakokain und Kokain nicht.

---

[1]) *O. Hesse*, Ann. d. Chem. Bd. **277**. S. 292 (1894).
[2]) *E. Schmidt*, Ann. d. Chem. Bd. **208**. S. 196 (1881).
[3]) *Ladenburg*, Ann. d. Chem. Bd. **206**. S. 278 (1881).
[4]) *R. Wasicky*, Zeitschr. f. analyt. Chemie. Bd. **54**. S. 393 (1915).

Morphin und Kodein zeigen sich dem Reagens gegenüber sehr empfindlich, die hellrote Färbung entsteht sofort in der Kälte. Chinin zeigt bei stärkerem Erhitzen eine rotbräunliche, Narkotin und Papaverin bei schwachem Erhitzen eine orange Färbung. Physostigmin wird bei stärkerem Erhitzen laubgrün, Veratrin bei schwachem Erwärmen tiefgrün, die Farbe geht aber in Braun über.

Silicowolframat des Atropins[1]): Mit Silicowolframsäure liefert Atropin eine weiße Fällung. Die Empfindlichkeitsgrenze liegt bei neutralen Atropinlösungen bei 1:40000; vorzuziehen ist ein Zusatz von 1% Chlorwasserstoff oder Schwefelsäure. Der in schwach saurer Lösung durch einen geringen Überschuß an Silicowolframsäure erzeugte Niederschlag enthält gewöhnlich etwas zuviel SiO_2 und WO_3. Fällt man dagegen die Atropinlösung durch eine zur völligen Ausfällung des Alkaloids unzureichende Menge S, so erhält man einen weißen, amorphen Körper, welcher bei 30° der Formel $SiO_2.12WO_3.2H_2O.4C_{17}H_{23}O_3N + 4H_2O$ entspricht und bei 120° seine 4 Moleküle Hydratwasser verliert.

Zum mikrochemischen Nachweis der Solanaceenbasen können Bromwasser und Brombromkalium dienen.[2]) Man bringt einen Tropfen der mit $^1/_2$-n-Schwefelsäure bereiteten Alkaloidlösung auf einen Objektträger, läßt einen Tropfen Reagens in diese Lösung fallen, wartet kurze Zeit und beobachtet unterm Mikroskop. Bei schwacher Vergrößerung sieht man eine feinpulverige Trübung, worauf mehr oder weniger rasch kleine Kriställchen entstehen, die als feine, blaßgelbe Nädelchen erscheinen. Während sich die Kriställchen rasch mehren und zu Boden sinken, klärt sich die Lösung allmählich auf. In den inneren Partien wachsen einzelne Nadeln oft zu dickeren, gelben Stäbchen aus; am Rande des Tropfens hingegen beginnen die feinen Nädelchen rasch zu verschwinden, während die Lösung farblos wird. In längerer oder kürzerer Zeit verschwinden auch die Kriställchen im Innern vollständig, und in dem Maße, wie das Brom verdunstet, entfärbt sich die Lösung. Zum Studium der Kristallformen benutzt man stärkere, etwa 180- bis 250fache Vergrößerungen und bedeckt das Präparat mit einem Deckgläschen; die Kriställchen sind dann viel länger beständig.

Die Reaktion des Atropins mit Bromwasser bietet gegenüber anderen Atropinreaktionen den Vorteil, daß sie mit einer und derselben Probe beliebig oft wiederholt werden kann. Ist die Lösung klar und farblos geworden, so kann durch Zusatz eines neuen Tropfens Bromwasser die charakteristische Fällung von neuem hervorgerufen werden. Die Reaktion ist in Verdünnungen von 1:3000 noch deutlich wahrnehmbar.

---

[1]) *M. Javillier*, Bull. d. Sciences Pharm. T. **17**. p. 315 (1910).
[2]) *R. Eder*, Schweiz. Apoth.-Ztg. Bd. **54**. S. 501, 517, 534, 544, 560, 609, 621, 657, 669, 685, 717 (1916).

Gegenüber Brombromkalium (1 *g* Br, 2 *g* KBr, 20 *g* Wasser) verhält sich eine Atropinlösung in $^1/_2$-n-H_2SO_4 mkr. ganz wie gegen Bromwasser. Die Empfindlichkeit der Brombromkaliumreaktion ist indessen eine weit größere.

Die Reaktion zwischen Hyoscyamin und Bromwasser verläuft makroskopisch wie beim Atropin. Die gelbe, wolkige Fällung wird rasch kleinkristallinisch und verschwindet beim Verdunsten des Broms allmählich wieder. Bei stärkerer Vergrößerung zeigt der Niederschlag unterm Mikroskop sehr verschiedene Formen. Wegen dieser außerordentlich großen Verschiedenheit im Aussehen der Kristalle erscheint die Reaktion mit Bromwasser zum Nachweis des Hyoscyamins weniger geeignet als die Reaktion mit Brombromkalium. Die Empfindlichkeitsgrenze der Brombromkaliumhyoscyaminreaktion liegt etwa bei der Verdünnung 1:5000. Mit Hilfe dieser Reaktion läßt sich im Gemisch beider Alkaloide das Atropin neben dem Hyoscyamin erkennen, so daß sich auf diese Weise auch die Frage der gleichzeitigen Gegenwart der beiden Alkaloide in gewissen Solanaceen entscheiden lassen dürfte.

Homatropin und Scopolamin verhalten sich makroskopisch gegen Bromwasser und Brombromkalium ganz wie das Atropin. Die aus Scopolamin und Bromwasser entstehende gelbe Fällung scheint unterm Mikroskop nur aus amorphen Tröpfchen zu bestehen, nur selten und unregelmäßig tritt an einzelnen Stellen Kristallisation auf. Analog verhält sich das Scopolamin gegenüber Brombromkalium.

Der Niederschlag des Homatropins mit Bromwasser ist zunächst amorph, wird aber rasch kristallinisch, derjenige aus Homatropin und Brombromkalium ist der Atropinfällung sehr ähnlich.

Wahrscheinlich handelt es sich bei den Reaktionsprodukten der mydriatischen Basen mit Bromwasser und Brombromkalium um labile Bromadditionsprodukte, die ihr Brom leicht wieder abgeben.

Jodjodkalium gibt mit Atropin, Hyoscyamin und Homatropin rotbraune, kristallinische Niederschläge, die aber nicht so charakteristisch sind als die Brombromkaliumfällungen. Mit Scopolamin, wie mit den meisten übrigen Alkaloiden entstehen nur amorphe Niederschläge.

Bestimmung des Atropins.

Sie erfolgt nach Untersuchungen von *Javillier* und von *Rasmussen* am besten als Silicowolframat.[1])

Zur Bestimmung des Atropins, bzw. der mit diesem isomeren Alkaloide in Extrakten oder Blättern von Atropa Belladonna verfährt *H. B. Rasmussen* folgendermaßen: 6 *g* Extrakt werden in 5 cm^3 Alkohol

[1]) *M. Javillier,* Bull. d. Sciences Pharm. T. **17.** p. 629 (1910); *H. B. Rasmussen,* Ber. d. Deutsch. Pharm. Ges. Bd. **27.** S. 193 (1917).

und 5 cm^3 Ammoniakwasser (20% NH_3) gefällt und mit 60 *g* Äther ausgeschüttelt; nach 3—4stündigem Stehen wird die Ätherschicht abgetrennt und 50 cm^3 davon dreimal ausgeschüttelt, jedesmal mit 25 cm^3 1%igem Chlorwasserstoff; die gesamten, wo nötig filtrierten, sauren Auszüge werden mit einem geringen Überschuß einer Silicowolframsäurelösung (zirka 10%) gefällt. Nach 8stündigem Stehen wird der gesamte Niederschlag auf einem Filter gesammelt, mit ein wenig 1%igem Chlorwasserstoff gewaschen, geglüht und gewogen. Das Gewicht des Glührückstandes, multipliziert mit 0,4067, ergibt die Atropinmenge; dazu ist jedoch eine Korrektion von 0,0054 *g* Atropin für jede 100 cm^3 der Flüssigkeit zu fügen, in der die Fällung stattgefunden hat.

Abbau des Atropins.

Beim Kochen mit Barytwasser wird Atropin in Tropin und Tropasäure zersetzt.[1])

$$\underset{\text{Atropin}}{C_{17}H_{23}NO_3} + H_2O = \underset{\text{Tropin}}{C_8H_{15}NO} + \underset{\text{Tropasäure}}{C_9H_{10}O_3}$$

Die Zerlegung ist nichts anderes als die Verseifung eines Esters in Säure und Alkohol (basischen Alkohol).

Die der Gleichung entgegengesetzte Reaktion führte *Ladenburg*[2]) 1879 zur partiellen Synthese des Atropins; er konnte, wie unten ausführlich beschrieben werden soll, durch Behandeln des tropasauren Tropins mit Salzsäure das Atropin regenerieren. Daraus ging hervor, daß das Atropin den Tropasäureester des Tropins darstellt.

Die Lösung der Frage nach der Konstitution des Atropins gliederte sich demgemäß in zwei Teile: in das Studium der Tropasäure und in dasjenige des Tropins.

Die Konstitution der Tropasäure wurde bald aufgeklärt und ihre Synthese von *Ladenburg* und *Rügheimer* durchgeführt.

Die Umwandlungen des Tropins, welche zu dessen Konstitutionsaufklärung führten, sind auf S. 170 übersichtlich zusammengestellt. Hier sei zur Erläuterung der Zusammenstellung folgendes hervorgehoben.

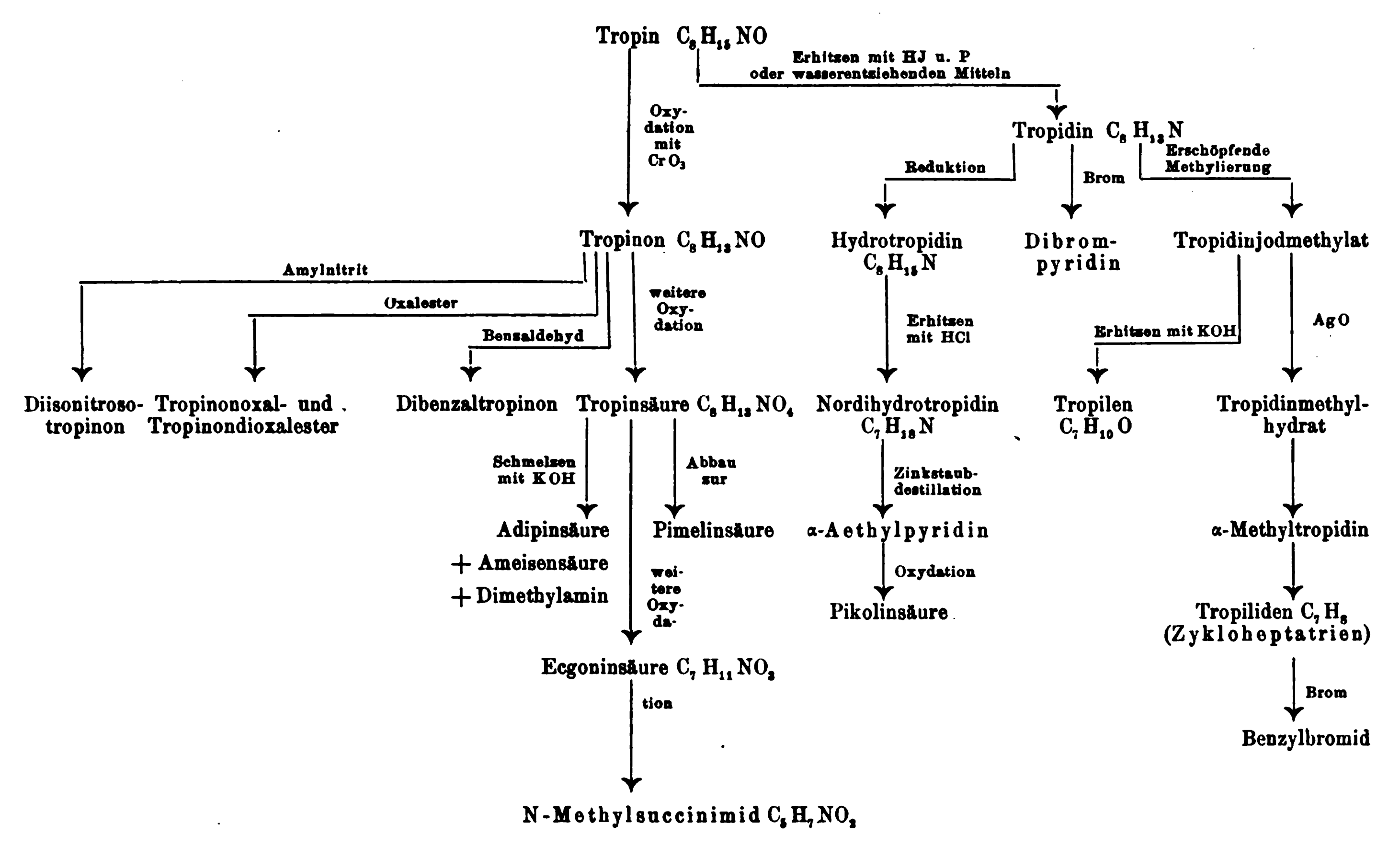
Der Nachweis des Alkoholhydroxyls im Tropin gründete sich darauf, daß es durch einfache Wasserentziehung in Tropidin übergeführt werden kann. Da das Tropin eine tertiäre Base ist, also keinen mit dem Stickstoff verbundenen Wasserstoff enthält, muß es der Wasserstoff dieses Hydroxyls sein, der im Atropin durch ein Säureradikal ersetzt ist.

---

[1]) *Lossen*, Ann. d. Chem. Bd. **131**. S. 43 (1864); Bd. **138**. S. 230 (1866).

[2]) *Ladenburg*, Ber. d. Deutsch. chem. Ges. Bd. **12**. S. 941 (1879); Ann. d. Chem. Bd. **217**. S. 78 (1883).

Wichtige Umwandlungen des Tropins.



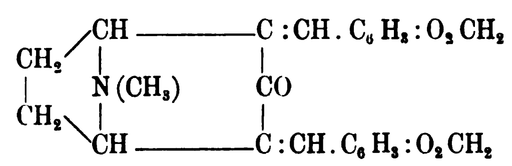
Daß das Tropin einen Pyridinring enthält, folgt aus der Umwandlung des Tropidins in Dibrompyridin [1]) und in α-Äthylpyridin.[2])

Das Vorhandensein des Kohlenstoffsiebenrings im Tropin ergab sich aus der Umwandlung des Tropidins in Tropiliden oder Cycloheptatrien durch erschöpfende Methylierung [3]) insbesondere aus dem Abbau der Tropinsäure zur normalen Pimelinsäure.[4])

Den Pyrrolidinkern hat *R. Willstätter* mit Sicherheit im Tropin nachgewiesen, indem er den Abbau desselben durch Oxydation eingehend studierte. Er charakterisierte die Tropinsäure als 1-Methylpyrrolidin-2-carbon-5-essigsäure und führte sie durch energische Oxydation in N-Methyl-succinimid über. Damit war der Pyrrolidinkern in einer einfachen, wohlbekannten Form aus dem Tropin isoliert.

Für die Aufstellung der obigen Formel des Tropins, welche die ältere *Merling*sche Formel verdrängte, war auch von wesentlicher Bedeutung die Beobachtung, daß das erste Oxydationsprodukt des Tropins, das Tropinon, glatt eine Dibenzal-, eine Diisonitrosoverbindung etc. liefert, daher die Gruppe — $CH_2.CO.CH_2$ — enthalten muß.

Von derartigen Kondensationsprodukten des Tropinons mit Aldehyden ist das Dipiperonal-tropinon hervorzuheben. Denn *R. Robinson*[5]) hat festgestellt, daß das Dipiperonal-tropinon



sich zum Nachweis geringer Mengen von Tropinon eignet. Man erhält Dipiperonaltropinon aus Tropinon und Piperonal beim Kochen mit Kaliumhydroxyd in verdünntem Alkohol. Hellgelbe Nadeln aus Essigester; Schmelzpunkt 214°; schwer löslich in den meisten organischen Lösungsmitteln. Es wird beim Reiben mit Schwefelsäure erst kupferglänzend, gibt dann eine zuerst blaue, später grüne Lösung, die beim Verdünnen mit Wasser gelb wird. Beim Versetzen der gelben Lösung mit Salzsäure, Bromwasserstoff, Salpetersäure, Schwefelsäure, Oxalsäure oder Pikrinsäure entstehen kristallinische Niederschläge.

Nachweis kleiner Mengen von Tropinon: Die Lösung wird angesäuert und im Vakuum eingedampft, der Rückstand mit Alkohol, Piperonal und Kaliumhydroxyd gekocht und in Äther gegossen. Die mit Wasser gewaschene Ätherschicht gibt beim Schütteln

---

[1]) *Ladenburg*, Ann. d. Chem. Bd. **217**. S. 144 (1883).

[2]) Ber. d. Deutsch. chem. Ges. Bd. **20**. S. 1647 (1887).

[3]) *Merling*, Ber. d. Deutsch. chem. Ges. Bd. **24**, 3110 (1891); Bd. **31**. S. 1542 (1898).

[4]) Ber. d. Deutsch. chem. Ges. Bd. **31**. S. 1534 (1898).

[5]) *R. Robinson*, Journ. Chem. Soc. Vol. 111, p. 762 (1917).

mit wenig verdünnter Salzsäure einen kristallinischen Niederschlag von Dipiperonaltropinonhydrochlorid.

Synthese des Atropins.

Die gesamte Atropinsynthese gestaltet sich unter Berücksichtigung vorstehender Darlegungen nunmehr in folgender Weise:

1. Synthese des Glyzerins (*Faraday*, *Kolbe*, *Melsens*, *Boerhave*, *Friedel* und *Silva*).

2. Aus Glyzerin: Glutarsäure (*Berthelot* und *de Luca*, *Cahours* und *Hofmann*, *Erlenmeyer*, *Lermantoff* und *Markownikoff*).

3. Glutarsäure in Suberon (*C. Brown* und *Walker*, *Boussingault*).

4. Suberon in Tropidin (*Willstätter*).

5. Tropidin in Tropin (*Willstätter*, *Ladenburg*).

6. Synthese der Tropasäure (*Berthelot*, *Fittig* und *Tollens*, *Friedel*, *Ladenburg* und *Rügheimer*).

7. Aus Tropin und Tropasäure: Atropin (*Ladenburg*).

$$\begin{array}{lll} CH_2 - & CH_2 - & CO \\ | & & | \\ & & CH_2 \\ | & & | \\ CH_2 - & CH_2 - & CH_2 \end{array} \longrightarrow \begin{array}{lll} CH_2 - & CH_2 - & CH \\ | & & \| \\ & & CH \\ | & & | \\ CH_2 - & CH_2 - & CH_2 \end{array} \longrightarrow$$

Suberon — Cyclohepten

$$\begin{array}{lll} CH_2 - & CH_2 - & CHBr \\ | & & | \\ & & CHBr \\ | & & | \\ CH_2 - & CH_2 - & CH_2 \end{array} \longrightarrow \begin{array}{llll} CH_2 - & CH_2 - & CH - & N(CH_3)_2 \\ | & & | & \\ & & CH & \\ | & & \| & \\ CH_2 - & CH_2 - & CH & \end{array} \longrightarrow$$

Cycloheptenbromid — Δ^2-Dimethylaminocyclohepten

$$\begin{array}{lll} CH_2 - & CH = & CH \\ | & & | \\ & & CH \\ | & & \| \\ CH_2 - & CH_2 - & CH \end{array} \longrightarrow \begin{array}{lll} CH_2 - & CHBr - & CH \\ | & & \| \\ & & CH \\ | & & | \\ CH_2 - & CH_2 - & CHBr \end{array} \longrightarrow$$

Cycloheptadien — Cycloheptadiendibromid

$$\begin{array}{lll} CH = & CH - & CH \\ | & & \| \\ & & CH \\ | & & | \\ CH_2 - & CH = & CH \end{array} \longrightarrow \begin{array}{lll} CH_2 & CHBr - & CH \\ | & & \| \\ & & CH \\ | & & | \\ CH_2 - & CH = & CH \end{array} \longrightarrow$$

Cycloheptatrien — Monohydrobromid

```
      N(CH3)2                        N(CH3)2
      |                              |
CH2 — CH — CH                  CH2 — CH — CH2
|          ||                  |          |
|          CH        →         |          CH2       →
|          |                   |          |
CH2 — CH — CH                  CH2 — CH ══ CH
 α-Methyltropidin              Δ4-Methyltropan

      N(CH3)2                  CH2 — CH ——— CH2
      |                        |     |  CH3  |
CH2 — CH ——— CH2               |     N <CH3  CH2
|            |         →       |     |  Br   |          →
|            CH2               CH2 — CH ——— CH Br
|            |                 Bromtropanbrommethylat
CH2 — CHBr — CHBr
    Bromid

CH2 — CH ——— CH                CH2 — CH ——— CH
|     |  CH3  ||               |     |      ||
|     N <CH3  CH        →      |     N — CH3  CH
|     |  Br   |                |     |      |
CH2 — CH ——— CH2               CH2 — CH ——— CH2
 Tropidinbrommethylat              Tropidin
```

Zu 3. Überführung von Glutarsäure in Suberon.[1])

Eine alkoholische Lösung von Ätzkali wirkt auf Glutarsäureester in der Kälte sehr langsam ein. Man muß daher die Mischung der Substanzen in den berechneten Mengen einige Stunden lang kochen, um die Halbverseifung auszuführen. Die elektrolytische Lösung von Äthylkaliumglutarat bereitet man wie folgt: Versetzt man den Diäthylester, entweder für sich oder mit wenig Alkohol verdünnt, mit der berechneten Menge alkoholischen Kalis, so fällt nach einiger Zeit das Äthylkaliumsalz unter Erwärmung aus. Die Mischung wird einige Stunden stehen gelassen und dann unter Durchleiten von Kohlensäure im Wasserbade bis beinahe zur Trockne verdampft. Der Rückstand wird in Wasser aufgelöst, mit Äther ausgeschüttelt und dann wieder zur richtigen Konzentration eingedampft. Die so erhaltene wässerige Lösung enthält außer dem Äthylkaliumsalz etwas Dikaliumsalz und auch kohlensaures Kali. Da aber diese Substanzen im Laufe der Elektrolyse gebildet werden, so schadet ihre Anwesenheit von vornherein der Ausbeute nicht merklich. Aus der ätherischen Lösung gewinnt man eine bis zu einem Drittel steigende Menge des Diäthylesters wieder. Das Äthylkaliumsalz ist ein weißer, nichtkristallinischer, sehr zerfließlicher Körper, etwas löslich in Alkohol, in Äther unlöslich.

---

[1]) *A. L. Brown* und *J. Walker*, Ann. d. Chem. Bd. **261**. S. 107 (1891).

Nach vollendeter Elektrolyse schwimmt auf der Oberfläche der wässerigen Schicht ein farbloses Öl. Dieses enthält neben Korksäurediäthylester und Alkohol noch kleine Mengen fremder Substanzen. Der Alkohol wird am Wasserbad entfernt, die übrigen Unreinheiten durch Gefrieren und schnelles Abpressen. Das Öl destilliert zwischen 265 und 275° über. Durch Verseifung des Esters erhält man das aus Alkohol umkristallisierbare Kaliumsalz. Die aus diesem gewonnene Korksäure hat den Schmelzpunkt 138°. Aus heißem Wasser kristallisiert sie in harten, federartigen Kristallen. Ausbeute bei der Elektrolyse 28% der Theorie.

Zur Überführung in Suberon werden 340*g* Korksäure in Portionen von 20*g* mit je 15*g* gelöschtem Kalk destilliert: sie geben 88*g* rohes Suberon vom Siedepunkt 176—181°. Zur Reinigung wird die ganze Menge zuerst in die Bisulfitverbindung verwandelt, regeneriert und dann in das Oxim übergeführt, das beim Erhitzen mit verdünnter Schwefelsäure das Keton vollkommen rein liefert (70*g*).

Zu 4. Suberon in Tropidin.[1])

30*g* Suberon werden in 120*g* Äthylalkohol gelöst und bei Siedetemperatur mit 37 *g* Natrium unter allmählichem Zusetzen von weiteren 240 *g* Alkohol reduziert. Die Isolierung von Suberol geschieht mit Wasserdampf: zuerst geht nur Alkohol über; sobald im Kühler trübe Tropfen erscheinen, wechselt man die Vorlage und scheidet aus dem wässerigen Destillate das großenteils ungelöste Reduktionsprodukt mit Pottasche ab. Aus dem alkoholischen Destillat wird noch etwas Suberol durch vorsichtiges Einengen im Wasserbade und Zusatz von Wasser gewonnen. Man schüttelt die vereinigten ätherischen Lösungen des Suberols zur Befreiung von Alkohol mit Chlorkalziumlösung durch und trocknet mit Kaliumkarbonat. Die Ausbeute beträgt 26,5*g* Cycloheptanol vom Siedepunkt 184—185°. Dieses wird in Suberyljodid umgewandelt und der Jodwasserstoff mit Hilfe von weingeistigem Ätzkali abgespalten, und man erhält aus 70 *g* Keton 50 *g* Cyclohepten vom ungefähren Siedepunkt 110—120°. Der genaue Siedepunkt liegt bei 115° korrigiert. (Nach *Markownikoff* 114,5—115°.)

Die Verarbeitung des Suberons auf ungesättigten Kohlenwasserstoff kann auch geschehen durch Reduktion von Suberoxim mit Natrium in alkoholischer Lösung nach *Markownikoff* und weiterhin durch die erschöpfende Methylierung des gebildeten Cycloheptanamins. Zur Überführung in Cyclohepten digeriert man das Jodid mit frisch gefälltem Silberoxyd und destilliert die entstehende Lösung des Oxydhydrates, welches erst bei starker Konzentration zerfällt. Das Cyclohepten erweist sich als vollkommen rein und destilliert gänzlich über Natrium zwischen 114 und 115°.

---

[1]) *R. Willstätter*, Ann. d. Chem. Bd. 317. S. 218 (1901). — *Markownikoff*, Journ. f. prakt. Chem. (2.) Bd. 49. S. 409.

Zur Darstellung des Cycloheptendibromids läßt man nach *Willstätter* die berechnete Menge Brom, gelöst in Chloroform, unter Kühlung und Rühren mit der Turbine zu dem mit Chloroform verdünnten Kohlenwasserstoff zutropfen; die ganze Menge Halogen wird sofort entfärbt. Die Lösung wird im Vakuum eingedunstet.

Um aus dem zurückbleibenden Dibromid das Δ^2-Dimethylamino-cyclohepten zu erhalten, erhitzt man 10 *g* Bromid mit der 6 Mol. (d. i. 10,6 *g*) Dimethylamin entsprechenden Menge in Benzollösung vier bis fünf Stunden lang im Einschlußrohre auf 140°; nach dem Erkalten ist in der Flüssigkeit eine große Menge bromwasserstoffsauren Salzes kristallinisch ausgeschieden. Ohne dasselbe zu isolieren, schüttelt man die Flüssigkeit mit verdünnter Salzsäure durch, trennt die Schichten im Scheidetrichter und wäscht die salzsaure Lösung mit Äther. Es ist von Vorteil, eine Anzahl solcher Portionen zu vereinigen, wenn man die Basen mit Stangenkali in Freiheit setzt; es scheidet sich eine bräunlich gefärbte Ölschicht oben ab, die mit Äther aufgenommen und mit Ätzbaryt getrocknet wird. Beim Eindampfen der ätherischen Lösung verflüchtigt sich das Dimethylamin mit nur geringen Mengen der neuen Base und das ungesättigte Amin bleibt in einer Ausbeute von zirka 57% der Theorie zurück; aus 140 *g* Bromid resultieren etwas über 57 *g* der von Äther und Dimethylamin befreiten Rohbase. Dieselbe kann ohne weitere Reinigung erschöpfend methyliert werden.

Δ^2-Dimehtylaminocyclohepten, wiederholt über metallischem Natrium destilliert, geht konstant über bei 184° (Quecksilber im Dampf bis 85°; 721 *mm* Druck Siedepunkt 188° korr.) als farbloses Öl, das sich durch seinen nicht nur narkotischen, sondern heftig stechenden Geruch von den Isomeren unterscheidet. Spezifisches Gewicht $d_4^{14} = 0{,}8842$.

Die Base ist in Wasser sehr schwer löslich und die kalt gesättigte Lösung trübt sich beim Erwärmen. In schwefelsaurer Lösung entfärbt sie Permanganat augenblicklich und in großer Menge.

Versetzt man die Lösung von Dimethylaminocyclohepten in Azeton mit Jodmethyl, so verschwindet bald die alkalische Reaktion und das Jodmethylat scheidet sich in farblosen Kristallen aus. Es ist in Wasser, Äthyl- und Methylalkohol sehr leicht löslich und kristallisiert aus siedendem Azeton in farblosen Pyramiden. Schmelzpunkt 162—163° unter eigentümlichem Verknistern.

Zur Darstellung von Cycloheptadien führt man das Jodmethylat des Δ^2-Dimethylaminocycloheptens durch Behandeln mit frisch gefälltem, gut ausgewaschenem Silberoxyd in das Ammoniumoxydhydrat über und destilliert die wässerige Lösung desselben. Dabei gewinnt man etwa 80% der theoretischen Ausbeute an ungesättigtem Kohlenwasserstoff. Das alkalische Destillat wird mit Salzsäure neutralisiert, der Kohlenwasserstoff (ohne Zusatz eines Lösungsmittels)

im Tropftrichter von der wässerigen Flüssigkeit abgehoben, mit Wasser gewaschen und in einem gut verschlossenen Gefäß mit Chlorkalzium getrocknet. Bei der Destillation über metallischem Natrium geht das Cycloheptadien völlig konstant über bei 117—118° (Thermometer im Dampf bis 50°; 724 *mm* Druck; Siedepunkt 120—121° korr.) als farbloses, leicht bewegliches, lichtbrechendes Öl, dessen Geruch lauchartig ist und zugleich an Isopren und an Toluol erinnert. Spezifisches Gewicht: $d_4^0 = 0{,}880\,g$.

In zugeschmolzenen Glasröhrchen bleibt das Cycloheptadien unverändert und polymerisiert sich nicht; dagegen verwandelt es sich beim Stehen an der Luft und langsamer auch in Gefäßen, welche mit Korkstopfen verschlossen sind, unter Aufnahme von Sauerstoff in ein schwach gelbliches, zähes Harz; dabei wird der Kork gebleicht. Mit konzentrierter Schwefelsäure gibt die alkoholische Lösung des Kohlenwasserstoffes starke braungelbe Färbung.

Das aus Suberon bereitete Cycloheptadien stimmt im Siedepunkt und in seinem ganzen Verhalten mit dem Hydrotropiliden überein, das *Willstätter* durch erschöpfende Methylierung von Hydrotropidin (Tropan) dargestellt hat.

Zur Überführung in Cycloheptadien-dibromid (1,4-Dibromcycloheptan) bewirkt man die Addition von 2 At. Brom zweckmäßig nach der Vorschrift, welche *I. Thiele*[1]) für die Darstellung des Butadiendibromid gegeben hat.

Die Lösung von 10 *g* Kohlenwasserstoff in 100 *g* alkoholfreiem, trockenem Chloroform hält man dauernd bei —5°. Durch den Stopfen des Gefäßes geht die Führung des *Frankenstein*schen Rührers, durch dessen Rohr langsam die Lösung von 17 *g* Brom (trocken, frei von Schwefelsäure) in 68 *g* Chloroform eintropft. Das Brom wird sofort entfärbt und es treten nur Spuren von Bromwasserstoff auf. Man dunstet die Chloroformlösung im Vakuum bei gewöhnlicher Temperatur ein und erhält das rohe Bromid in berechneter Ausbeute.

Bei der Fraktionierung im Vakuum geht die Hauptmenge und dann bei wiederholter Destillation fast die ganze Menge des Bromids konstant über bei 123° unter 15 *mm* Druck (Quecksilber im Dampf bis 0°, Badtemperatur 135°) und unter 23 *mm* bei 132° (Ölbad 155°). Ausbeute an einmal fraktionierter Substanz 22 *g* d. i. 81,5% der berechneten Menge.

Das Dibromid ist ein ziemlich dickflüssiges, farbloses Öl von anhaftendem, süßlichem Geruch, an der Luft färbt es sich rasch dunkel und entwickelt nach längerem Stehen Bromwasserstoff, es ist mischbar mit den organischen Lösungsmitteln; auf der Haut bewirkt es Brennen. Gegen Permanganat ist das Bromid ganz unbeständig, es entfärbt Brom in Eisessiglösung.

---

[1]) *J. Thiele*, Ann. d. Chem. Bd. 308. S. 333 (1899).

Das Dibromid läßt sich auf verschiedene Weise in Cycloheptatrien überführen. Eine quantitative Darstellung von Cycloheptatrien ist folgende: 10*g* Dibromid, durch wiederholte Fraktionierung gereinigt, werden in einen Fraktionierkolben, mit schräg emporgerichtetem Ablaufrohr und in geeigneter Weise mit dem Rückflußkühler verbunden, mit 40*g* Chinolin ganz langsam erwärmt. Schon bei 150—165° zeigt sich lebhafte Reaktion, dann wird die Flüssigkeit nur noch etwa 6 Minuten in lebhaftem Sieden erhalten. Sie wird so lang abdestilliert und in verdünnte Schwefelsäure geleitet, als das Destillat noch Unlösliches enthält.

Man hebt den Kohlenwasserstoff in einem kleinen Tropftrichter ab, wäscht ihn mit verdünnter Schwefelsäure, dann mit Wasser durch und trocknet ihn über geschmolzenem Chlorkalzium; er enthält keine Spur von Brom und die Ausbeute ist fast quantitativ.

Das synthetische Cycloheptatrien zeigt genau den Siedepunkt, den eigentümlich lauchartigen und zugleich an Toluol erinnernden Geruch und alle übrigen Merkmale des Tropilidens; in einer Kältemischung von fester Kohlensäure und Äther bleibt es (wie das Cycloheptadien) flüssig. Bei Destillation über metallischem Natrium geht es fast gänzlich konstant über bei 113—114° (Quecksilber im Dampf bis 75°; 724*mm* Druck; Siedepunkt 116° korr.).

Zur Darstellung des Monohydrobromids läßt man nur die molekulare Menge Bromwasserstoff mit einem kleinen Überschuß auf den ungesättigten Kohlenwasserstoff einwirken. Die Bildung des Dihydrobromids ist zwar nicht völlig zu vermeiden; man trennt dieses Nebenprodukt durch Fraktionierung im Vakuum.

Zu 20*g* Cycloheptatrien gibt man unter guter Kühlung 45*g* 40%ige Lösung von Bromwasserstoff in Eisessig, und zwar auf einmal. Man digeriert die Flüssigkeit sofort zehn Minuten lang in der Schüttelmaschine; nach allmählichem Erwärmen vereinigen sich die zwei Schichten zu einer klaren Lösung, die sich beim Abkühlen wieder scheidet. Nach 2stündigem Stehen bei Zimmertemperatur riecht die Flüssigkeit stark nach dem Bromid und raucht nur noch schwach; auch findet selbst bei starkem Abkühlen nicht mehr Scheidung in zwei Schichten statt, sondern nur Auskristallisieren von Eisessig.

Das Hydrobromid wird durch Zusatz von Eis abgeschieden, wobei fast nur untersinkendes Öl ausfällt, mit Äther isoliert, die ätherische Lösung wird wiederholt mit Eiswasser, sehr verdünnter eiskalter Sodalösung und nochmals mit Wasser gewaschen und mit Chlorkalzium getrocknet. Das Bromid hinterbleibt nach der Destillation als klares, hellgelbliches Öl. Durch einmalige Fraktionierung erhält man 24,5*g* Monohydrobromid, es ist zunächst etwas trübe, bei wiederholter Destillation siedet es konstant bei 74—75° (Quecksilber im Dampf bis 0°, Ölbad 90°) oder unter 20,5*mm* Druck bei 87° (Ölbad 107°); es ist ein

klares, fast farbloses Öl von intensiv anhaftendem Geruch; Dichte $d_4^{14} = 1{,}4003$.

Das Monohydrobromid des Kohlenwasserstoffs liefert bei der Einwirkung von Dimethylamin homogenes α-Methyltropidin.[1]) Bei Anwendung von trockener Benzollösung des Dimethylamin entstehen keine Nebenprodukte und man erhält das rohe Reaktionsprodukt in annähernd quantitativer Ausbeute; an destillierter Base gewinnt man 21 *g* aus 28,3 *g* Bromid, d. i. an 92% der berechneten Menge.

Man gibt zu dem Hydrobromid die abgekühlte Lösung von Dimethylamin in Benzol (zirka 25%ig), etwa 3 Mol. der Base enthaltend. Die Flüssigkeit erhitzt sich und scheidet kristallinisches Bromhydrat aus; man muß energisch abkühlen, damit die Reaktion nicht zu heftig wird. Nach eintägigem Stehen bei gewöhnlicher Temperatur ist sie beendet; man schüttelt, ohne das Abgeschiedene zu isolieren, mit verdünnter Salzsäure durch, beseitigt die Benzolschicht und setzt die Base mit Stangenkali in Freiheit, trocknet zur Reinigung über Bariumoxyd und destilliert im Vakuum.

Das Dimethylaminocycloheptadien (α-Methyltropidin) siedet bei 66° unter 10 *mm* Druck (Thermometer im Dampf bis 12°. Badtemperatur 78°). Spezifisches Gewicht mit dem *Sprengel-Landolt*schen Pyknometer bestimmt, ist $d_4^{14} = 0{,}9113$ und $d_4^{20} = 0{,}9075$.

Zur Überführung in Δ^4-Methyltropan löst man 30 *g* α-Methyltropidin in 150 *g* absolutem Alkohol und trägt in die an einem gut wirkenden Rückflußkühler siedende Flüssigkeit in rascher Folge 50 *g* Natrium ein, dessen Auflösung man, bei Nachlassen der Reaktion, durch allmählichen Zusatz von weiteren 350 *g* Alkohol befördert. Hierauf destilliert man den Alkohol und die Base mit Wasserdampf ab, neutralisiert das Übergegangene mit Salzsäure und engt die Lösung auf ein kleines Volumen ein. Man scheidet die Base durch Eintragen von Stangenkali aus und hebt sie in der Hauptmenge einfach von der konzentriert alkalischen Lauge ab; Nachwaschen derselben und des Trockenmittels mit Äther liefert noch einen kleinen Rest.

Nach dem Trocknen über Ätzkali destilliert das Δ^4-Methyltropan fast vollständig bei 185—187° (Quecksilber im Dampf bis 120°; 720 *mm* Druck; Siedepunkt 189° korr.) ohne Zersetzung als farbloses, tropidinähnlich riechendes Öl (Hauptfraktion 25 *g*) vom spezifischen Gewicht $d_4^{14} = 0{,}8866$.

Die Base ist in kaltem Wasser recht schwer löslich, noch schwerer in heißem. In schwefelsaurer Lösung entfärbt sie Permanganat augenblicklich in großer Menge. Mit Platinchlorid und Pikrinsäure entsteht ein kristallinischer Niederschlag, mit Goldchlorid oder der Lösung seines Chlorhydrats eine ölige Fällung, die sich langsam unter Abscheidung von Gold zersetzt.

---

[1]) *R. Willstätter*, Ann. d. Chem. Bd. **317**. S. 267 (1901).

Das D i b r o m i d d e s Δ^4-M e t h y l t r o p a n s und aus ihm das B r o m t r o p a n - b r o m m e t h y l a t erhält man folgendermaßen: 10 *g* Methyltropan werden mit der vierfachen Menge Wasser verdünnt und in 25%iger Bromwasserstoffsäure (23,3 *g*) gelöst; unter Rühren mit der Turbine und Kühlung mit Eis-Kochsalzmischung läßt man die Lösung von 2 Atomen Brom (11,5 *g*) in Eisessig (zirka 34,5 *g*) eintropfen. Die Bromfarbe verschwindet sofort und die Flüssigkeit erwärmt sich; bei den letzten Tropfen bleibt schwache Gelbfärbung bestehen. Die Flüssigkeit scheidet bei der starken Abkühlung ein dickes, gelbliches Öl ab, bei Zimmertemperatur geht dasselbe in Lösung.

Die saure Lösung wird unter sorgfältiger Kühlung mit Natronlauge alkalisch gemacht, wobei ein schweres, farbloses, stark lichtbrechendes, alkalisch reagierendes Öl ausfällt, das primär gebildete Dibromid. Gegen Permanganat ist es in schwefelsaurer Lösung beständig.

Das Öl wird möglichst rasch mit abgekühltem Äther, worin es mäßig löslich ist, extrahiert, die ätherische Lösung sofort filtriert und auf dem Wasserbade eingedampft. Dabei findet die Umwandlung in das ätherunlösliche A m m o n i u m b r o m i d, welche schon beim Stehen in der Kälte langsam eintritt, rasch statt; man verhütet zu starke Erhitzung der Substanz, indem man der eingeengten Ätherlösung etwas Alkohol hinzufügt. Unterläßt man diese Vorsichtsmaßregel, so tritt nach vollständigem Abdunsten des Lösungsmittels leicht die Umlagerung mit explosionsartiger Heftigkeit ein und das Reaktionsprodukt erhitzt sich bis zu teilweiser Verkohlung.

Beim Sieden mit der konzentrierten alkoholischen Lösung findet die Umlagerung ruhig statt und ist nach einigen Minuten beendigt. Das mit einer beträchtlichen Menge sirupösen Nebenproduktes verunreinigte farblose, kristallinische Reaktionsprodukt wird durch Verreiben mit absolutem Alkohol, Absaugen und Waschen mit demselben isoliert. Vollständig rein gewinnt man das B r o m t r o p a n - b r o m m e t h y l a t[1]) durch Umkristallisieren aus Äthylalkohol, worin es sich in der Hitze leicht, in der Kälte schwer löst. Es kristallisiert in schönen weißen Prismen, die bei 296° unter Aufschäumen schmelzen. Die Substanz ist in Wasser spielend leicht löslich und mit neutraler Reaktion; in Äther ist sie unlöslich; sie ist luftbeständig.

Für die Ausbeute (zirka 30% der Theorie) ist es vorteilhaft, kleinere Portionen (1 *g*) der Base auf einmal zu verarbeiten.

Ein zweckmäßigeres Verfahren für die Bromaddition, welche bei der Gewinnung von Bromtropanbrommethylat Vorteil bietet, ist folgendes: Man läßt unter starkem Rühren mit der Turbine und Kühlen die Lösung der berechneten Menge Brom in Chloroform (in zirka 10 Teilen) zur wässerig-bromwasserstoffsauren Lösung der Base zutropfen; beim Alkalischmachen wird das ölige Bromid von der Chloro-

---

[1]) *R. Willstätter,* Ann. d. Chem. Bd. **317**. S. 307 (1901).

formschicht aufgenommen. Bei der Umwandlung des flüssigen Dibromids in das kristallinische entstehen eine große Menge sirupöser Nebenprodukte, die bei 140° sich explosionsartig zersetzen.

Gewinnung von Tropidin aus Bromtropan-brommethylat.

Die Hauptreaktion besteht in der Abspaltung von Bromwasserstoff und Bildung des sehr beständigen Tropidin-brommethylats, eine Nebenreaktion ist die Entstehung von ungesättigter, tertiärer Base, wahrscheinlich von Methyltropidin.

Zur Darstellung des ungesättigten Ammoniumsalzes wird das Brommethylat mit der gleichen Gewichtsmenge Ätznatron im 20fachen an Wasser gelöst und zwei Stunden unter Rückfluß damit gekocht. Dabei lassen sich 80—90% an ungesättigtem Ammoniumsalz, am besten in Form des Jodids isolieren. Man gibt die erforderliche Menge Jodkalium zur alkalischen Lösung, engt dieselbe ein und vervollständigt die Abscheidung des Jodids durch Zusatz von konzentrierter Natronlauge; das Jodid wird abgesaugt und mit Alkohol gewaschen.

Bequemer und reiner läßt sich das Jodmethylat aus der stark alkalischen Flüssigkeit durch seine Löslichkeit in Chloroform isolieren. Tropidinmethyl-ammoniumjodid ist in trockenem Chloroform in der Kälte leicht, in der Hitze beträchtlich schwerer löslich, so daß die kaltgesättigte Lösung beim Erwärmen sofort Kristalle ausscheidet.

Das synthetische Tropidinjodmethylat ist nach dem Umkristallisieren aus absolutem Alkohol rein. Der Vergleich dieses Produktes mit einem Präparat aus Atropa-Tropidin ergab die vollständige Einheitlichkeit des synthetischen Jodmethylats und seine Übereinstimmung mit der Tropidinverbindung.

Das synthetische Tropidinjodmethylat ist in Wasser auch in der Kälte sehr leicht löslich, in kaltem Alkohol schwer, bei Siedetemperatur in neun Teilen 99%igen Alkohols löslich. Es kristallisiert in lichtbrechenden Würfelchen, quadratischen Blättchen, in kochsalzähnlichen, hohlpyramidalen und dendritischen Aggregaten. Bei 300° ist es noch nicht zersetzt.

Das Jodmethylat gibt mit frisch gefälltem Chlorsilber die Lösung des Chlorids. Aus diesem wird das Tropidin dargestellt, indem man bei 130° zur Gewichtskonstanz trocknet und aus einem im Metallbade erhitzten Fraktionierkölbchen destilliert. Am reinsten ist die Base, wenn die Zerlegung des Ammoniumsalzes im Vakuum ausgeführt wird; man fängt dabei die Dämpfe in verdünnter Salzsäure auf.

Die folgende Zusammenstellung gibt die Ausbeute an Tropidin (an reiner, fraktionierter Base) bei einer Gewinnung aus Suberon an:

$$\underset{70\,g}{C_7H_{12}O} \longrightarrow \underset{50\,g}{C_7H_{12}} \longrightarrow \underset{26{,}7\,g}{C_7H_{10}} \longrightarrow \underset{22{,}1\,g}{C_7H_8} \longrightarrow \underset{21\,g\,(roh)}{C_7H_9N(CH_3)_2} \longrightarrow$$

$$\underset{19{\cdot}7\,g}{C_7H_{11}N(CH_3)_2} \longrightarrow \underset{13\,g}{C_7H_{11}BrN(CH_3)_2Br} \longrightarrow \underset{2{\cdot}9\,g}{C_7H_{10}N(CH_3).}$$

Nach dem Trocknen zeigt das Tropidin den Siedepunkt 163° (korr.). Das Pikrat ist ein dichter, flockiger Niederschlag, in kaltem Wasser sehr schwer, in siedendem leichter löslich, kristallisiert aus der heißen Lösung in sehr langen, dünnen, hellgelben und pleochromatischen Prismen aus. Es zersetzt sich bei zirka 280° und schmilzt unter Aufschäumen bei zirka 285°.

Zweite Synthese des Tropidins nach *Willstätter*.[1])

Sie vollzieht sich nach folgendem Schema:

```
        N(CH3)2                                  N(CH3)2
        |                                        |
CH2 — CH — CH                           CH2 — CH — CH2
|           ||      mit Salzsäure       |           |         mit Wasser
|           CH     ————————————>        |           CHCl     ————————————>
|           |                           |           |
CH2 — CH = CH                           CH2 — CH = CH
α-Methyl-tropidin                        Hydrochlorbase

        N(CH3)2                                  N(CH3)2
        |                                        |
CH2 — CH — CH2                          CH2 — CH — CH2
|           |           Brom            |           |         Umlagerung
|           CHOH     ——————>            |           CHOH     ————————————>
|           |                           |           |
CH2 — CH = CH                           CH2 — CHBr — CHBr
ψ-Methyltropin                           Dibromid

CH2 — CH —— CH2                                  CH2 — CH —— CH
|     |  CH3  |                                   |     |  CH3  ||
|     N <CH3  CHOH       Zinkstaub +              |     N <CH3  CH
|     |  Br   |          Jodwasser-               |     |  J    |
CH2 — CH —— CHBr         stoffsäure               CH2 — CH —— CH2
                       ——————————————>
(2)-Brom-ψ-tropinmethyl-                          Tropidinjodmethylat
ammoniumbromid
```

Man löst 50 *g* α-Methyltropidin, synthetisch aus Suberon gewonnen (s. S. 174) in 200 *g* konzentrierter Salzsäure auf, sättigt die Flüssigkeit unter starker Kühlung mit trockenem Chlorwasserstoff, wobei ihr Gewicht gegen 50 *g* zunimmt, und bewahrt sie fünf Tage lang im geschlossenen Gefäße auf. Dann macht man die Lösung alkalisch, indem man sie mit 400 *g* Wasser verdünnt und vorsichtig wasserfreies Natriumkarbonat einträgt, und zwar 120 *g* festes und die Lösung von weiteren 80 *g* in 600 *g* Wasser; endlich fügt man 120 *g* Natriumbikarbonat (d. i. zirka 4 Mol.) gelöst in 120 *g* Wasser hinzu; beim Umschütteln geht die anfangs ausgeschiedene Hydrochlorbase in Lösung. Man überläßt die Flüssigkeit bei Zimmertemperatur 14 Tage sich selbst, fügt dann 1 *kg* 50%ige Natronlauge hinzu, um die Basen in Freiheit zu

[1]) *R. Willstätter*, Ann. d. Chem. Bd. **326**. S. 1 (1903).

setzen, und isoliert dieselben durch zehnmaliges Ausschütteln mit reichlicher Menge Äther. Beim Abdestillieren hinterbleiben 50*g* eines Gemenges, in welchem außer dem Alkamin noch beträchtliche Anteile von α-Methyltropidin und Hydrochlorbase und etwas β-Methyltropidin, sowie höher siedende Nebenprodukte sich finden.

Zur Gewinnung der Oxybase übergießt man das Rohprodukt in einem Kolben mit Wasser und leitet so lange Wasserdampf durch, als noch eine erhebliche Menge von schwer löslicher Base übergeht; dann extrahiert man die rückständige wässerige Flüssigkeit, welche noch durch schwer lösliche Nebenprodukte getrübt ist, einmal mit Äther. Nunmehr scheidet sich aus der wässerigen Lösung durch Sättigen mit Alkali das Alkamin ab; man schüttelt dasselbe mit Äther aus und trocknet die ätherische Lösung mit entwässertem Kali. Beim Eindampfen bleiben 32*g* Oxybase, die sich durch fraktionierte Destillation auf 25*g* herabminderten. Ausbeute 44% der Theorie.

Das ψ-Methyltropin destilliert zum größten Teil bei 242 bis 244° (Quecksilber im Dampf bis 120°) beinahe ohne Zersetzung, völlig unzersetzt bei 128—129° unter 11*mm* Druck (Quecksilber im Dampf, Ölbad 150°) als farbloser Sirup, der auch in starker Kälte nicht zum Kristallisieren gebracht werden kann.

Wenn man das ψ-Alkamin in bromwasserstoffsaurer Lösung mit Brom in Chloroform- oder Eisessiglösung behandelt, so wird dasselbe zum großen Teil sofort addiert. Man macht mit Soda alkalisch und erhält aus dem öligen Bromid nach kurzem Erwärmen eine schneeweiße, kristallinische Masse in einer Ausbeute von 40—50% der Theorie. Das gebildete Bromid ist in Alkohol in der Hitze schwer, in der Kälte sehr schwer löslich. Es kristallisiert daraus einheitlich in scharf ausgebildeten, durchsichtigen, vierseitigen Täfelchen, welche luftbeständig sind; Schmelzpunkt 237—238° u. Z.

Die Substanz löst sich in Wasser sehr leicht und zeigt neutrale Reaktion; beim Erwärmen mit Alkalien zerfällt sie unter Bildung von Dimethylamin und Dihydrobenzaldehyd.

Das bromierte Ammoniumsalz aus dem synthetischen ψ-Methyltropin gibt durch Reduktion mit Zinkstaub und Jodwasserstoffsäure Tropidinjodmethylat.

20*g* Bromid werden mit 168*g* Jodwasserstoffsäure vom spezifischen Gewicht 1,7 mittels der Turbine angerührt und bei —10° zwei Stunden lang gehalten. Während dieser Zeit trägt man 21*g* Zinkstaub in kleinen Portionen ein. Man rührt noch etwa 2 Stunden und läßt die Temperatur auf 0° steigen; schließlich bleibt die Flüssigkeit noch 20 Stunden lang unter wiederholtem Umschütteln bei Zimmertemperatur stehen. Ohne Rücksicht auf das sich ausscheidende Jodzinkdoppelsalz fügt man 90*g* Ätznatron in 180*g* Wasser gelöst hinzu und saugt das ausgefällte Jodid auf nitriertem Coliertuch ab; die Beimengung von Zinkstaub macht vorsichtiges, schnelles Arbeiten

nötig. Das stark verunreinigte Ammoniumsalz wird einmal aus möglichst wenig Wasser, dann aus Weingeist umkristallisiert. Ausbeute 8*g* von einmal umkristallisiertem Präparat, d. i. 47% der Theorie. Das so erhaltene Tropidinjodmethylat wird, wie auf S. 181 dargelegt, über das Chlormethylat in Tropidin übergeführt.

Zu 5. Überführung von Tropidin in Tropin.[1])

```
CH₂ — CH ——— CH            CH₂ — CH ——— CH₂
 |     |      ||            |     |       |
 |    N CH₃   CH     —→     |    N—CH₃   CHBr   —→
 |     |      |             |     |       |
CH₂ — CH ——— CH₂           CH₂ — CH ——— CH₂
    Tropidin                  (3)-Bromtropan

           CH₂ — CH ——— CH₂
            |     |      |
            |    N.CH₃  CH.OH
            |     |      |
           CH₂ — CH ——— CH₂
                ψ-Tropin
```

Die Addition von Brom an Tropidin wurde nach dem Verfahren von *A. Einhorn*[2]) bewerkstelligt. *R. Willstätter* fand es zweckmäßig, die Einschlußröhren zuerst mit Eisessig-Bromwasserstoffsäure zu beschicken, diese vorsichtig unter Kühlung mit der Base zu überschichten und erst nach dem Schließen der Röhren langsam die beiden Schichten zu vermischen. Für 100*g* Tropidin werden 550*g* bei 0° gesättigter Eisessig-Bromwasserstoff angewendet, wobei es für die Ausbeute vorteilhaft ist, die Einschlußröhren etwa 80 Stunden lang im siedenden Wasserbade zu erhitzen. Zur Isolierung des Reaktionsproduktes wird die Flüssigkeit auf dem Wasserbade stark eingeengt und mit absolutem Alkohol vermischt, die erste Ausscheidung von 177,5*g* besteht aus reinem, Laugenportionen von zusammen 19,5*g* aus annähernd reinem Bromtropansalze, dann ist in den Mutterlaugen nur noch bromwasserstoffsaures Tropidin enthalten mit wenig Hydrobromverbindung verunreinigt. Ausbeute zirka 85% der Theorie.

Das Bromtropanhydrobromid kristallisiert aus Alkohol, worin es bei Siedetemperatur ziemlich leicht, in der Kälte schwer löslich ist, in meist undeutlich ausgebildeten, mitunter rechteckigen Blättern, aus konzentrierter wässeriger Lösung in derben Prismen mit domatischen Endflächen. Es ist luftbeständig und kristallwasserfrei. Schmelzpunkt 213° unkorr. (*Willstätter*), 219—220° (*Einhorn*).

Aus der Lösung des bromwasserstoffsauren Salzes wird (3)-Bromtropan durch ätzende und kohlensaure Alkalien und Ammoniak als farbloses, schweres Öl ausgefällt; die Abscheidung erfolgt

---

[1]) *R. Willstätter*, Ann. d. Chem. Bd. **326**. S. 23 (1903).

[2]) *A. Einhorn*, Ber. d. Deutsch. chem. Ges. Bd. **23**. S. 2889 (1890).

erst, wenn der Bromwasserstoff des Salzes etwa zur Hälfte neutralisiert ist. Man isoliert die Verbindung durch Aufnehmen mit Äther, Trocknen der Lösung mit geglühtem Natriumsulfat und durch vorsichtiges Abdampfen des Äthers unter vermindertem Druck und erhält sie durch Destillation im Vakuum vollkommen rein.

Die ganze Menge geht unter 17,5 *mm* Druck konstant bei 109 bis 109,5° (Quecksilber im Dampf bis 70°, Ölbad 120°) über; spezifisches Gewicht $d^{15,5}_{4} = 1,3682$.

Bromtropan bildet ein leichtbewegliches, stark lichtbrechendes Öl, das in konzentriertem Zustande fast geruchlos ist, in der Verdünnung stark narkotisch und süßlich riecht, besonders intensiv und widerlich bei der Verflüchtigung mit Wasserdampf. Es ist in Wasser sehr schwer löslich und die kalt gesättigte Lösung trübt sich beim Erhitzen milchig. Reine Präparate lassen sich in zugeschmolzenen Glasröhren unverändert aufbewahren, dagegen bilden sich bei Luftzutritt in der Flüssigkeit parallelogrammförmige Täfelchen von bromwasserstoffsaurem Salz.

Man kann die bromierte Base in das entsprechende Alkamin überführen durch Erhitzen im Einschlußrohr auf 200° mit Wasser und wässerigen Lösungen von Salzen, namentlich eines sauren Salzes, noch besser durch Erhitzen mit verdünnten Mineralsäuren. Bei Anwendung verdünnter Schwefelsäure erhält man die besten Ausbeuten.

50 *g* bromwasserstoffsaures Tropidinhydrobromid werden mit 200 *g* 12%iger Schwefelsäure im Einschlußrohre rasch auf 205° erhitzt und vier Stunden bei 205—215° erhalten. Der Röhreninhalt ist bräunlich gefärbt, enthält etwas Harz und besitzt widerlichen Geruch nach Schwefelverbindungen; er wird neutralisiert und mit festem Ätznatron bis zur Sättigung versetzt. Das ölig ausgeschiedene Basengemenge, durch sechsmalige Extraktion mit Äther und Eindampfen der ätherischen Lösung isoliert, ist halogenfrei. Zur Trennung von ψ-Tropin und Tropidin wird das Gemisch mit der zehnfachen Menge Wasser übergossen und bis zum Nachlassen der alkalischen Reaktion mit Wasserdampf destilliert; dabei geht nicht ganz reines Tropidin über.

Die vom Tropidin befreite Lösung gibt, mit Pikrinsäure versetzt[1]) und auf dem Wasserbade eingeengt, 20,8 *g* rohes ψ-Tropinpikrat, welches einmal aus wenig Wasser umkristallisiert wird. Das aus dem Pikrat aufs neue isolierte Alkamin geht bei der Destillation fast vollständig bei 240—241° (korr.) über und kristallisiert dann aus der heißen Lösung in Ligroin bei langsamem Abkühlen in prächtigen,

---

[1]) Dabei entstand eine milchige Trübung, die durch stundenlanges Schütteln mit spanischer Klärerde und wiederholte Filtration durch gehärtete Filter beseitigt werden muß.

rhombischen Prismen mit Pyramidenflächen; Schmelzpunkt scharf bei 108—109°.

Ausbeute an destillierter reiner Base beträgt 6*g* d. i. 24% der berechneten Menge.

Pikrat des ψ-Tropins. Das Salz ist zur Erkennung von ψ-Tropin und Prüfung auf Reinheit besonders geeignet, da es nur absolut rein, folgende äußerst charakteristische Dimorphie zeigt. Das aus Bromtropan gewonnene ψ-Tropinpikrat stimmt nach zwei- bis dreimaligem Umkristallisieren mit einem Vergleichspräparat vollkommen überein. Das Pikrat kristallisiert in langen, feinen Nadeln, welche haar- oder federartig gebogen und gespalten sind; sie verschwinden allmählich in der Flüssigkeit und bilden dann undeutliche, kurze Prismen; wenn die Umwandlung vollständig geworden ist, bildet die Verbindung matte, undurchsichtige Aggregate von schlecht ausgebildeten, rundlichen und säulenförmigen Kriställchen. Das Salz färbt sich bei 245° dunkel und schmilzt bei 257—258° unter Zersetzung.

Überführung von ψ-Tropin in Tropin.[1])

Oxydation von ψ-Tropin zu Tropinon. Die Darstellung von Tropinon geschieht durch vorsichtige Oxydation des ψ-Tropins mit der theoretisch erforderlichen Chromsäuremenge (2 Mol. CrO_3 : 3 Mol. $C_8H_{15}NO$) nach folgendem Verfahren.

Zu einer andauernd auf 60—70° erwärmten Lösung von 25*g* ψ-Tropin in 500*g* Eisessig läßt man am besten unter beständigem Rühren mittels Turbine eine Lösung von 12*g* Chromsäure in 12*g* Wasser und 60*g* Eisessig langsam (etwa während 4 Stunden) eintropfen. Nach dem Eintragen des Oxydationsmittels wird die Flüssigkeit kurze Zeit auf dem kochenden Wasserbad erwärmt und alsdann, wenn die Chromsäure völlig reduziert ist, mit Natronlauge stark alkalisch gemacht. Das entstandene Amidoketon läßt sich mit Wasserdampf abdestillieren oder, was vorzuziehen ist, durch sechsmaliges Ausschütteln mit je $^1/_2$ *l* Äther extrahieren. Das Rohprodukt, welches man durch Eindampfen der ätherischen Lösung gewinnt, erstarrt rasch kristallinisch und läßt sich durch wiederholt fraktionierte Destillation oder durch Überführung in das sehr schwer lösliche Pikrat leicht in reinem Zustande erhalten. Ausbeute zirka 80% der Theorie.

Das Tropinon destilliert unter gewöhnlichem Druck unzersetzt und konstant bei 224—225° (korr. beob. Siedepunkt 219—220° bei 714*mm*, Therm. bis 105° im Dampf). Destilliert man in Wasserstoffatmosphäre, so erhält man das Tropinon völlig farblos, andernfalls schwach gelblich gefärbt; bei längerem Aufbewahren wird es bräunlich. Das Destillat erstarrt sofort in langen, flachen Spießen,

---

[1]) *R. Willstätter,* Ber. d. Deutsch. chem. Ges. Bd. 29. S. 393 (1896). Ebenda. S. 936.

doch wird die Kristallisation erst nach längerem Stehen vollständig. Das Tropinon schmilzt bei 41—42°; es ist in Wasser, Alkohol, Äther, sowie den gebräuchlichen Solventien ungemein leicht löslich, so daß es kaum gelingt, dasselbe umzukristallisieren. Es zeigt einen eigentümlichen, basischen, ziemlich intensiven Geruch und ist trotz des hohen Siedepunkts auch bei gewöhnlicher Temperatur nicht unbeträchtlich flüchtig.

Reduktion des Tropinons zu Tropin.[1]) Die Lösung von 10*g* Tropinon in 120*g* Jodwasserstoffsäure (spezifisches Gewicht 1,96) wird andauernd mit der Turbine gerührt und stets auf 0° gehalten; man trägt 20*g* Zinkstaub in sehr kleinen Portionen im Verlauf einer Stunde ein; dabei wird die Flüssigkeit rasch farblos und es scheidet sich später ein kristallisierendes Jodzinkdoppelsalz ab. Da diese Ausscheidung nicht einheitlich ist, sondern ebenso wie die gelösten Anteile Tropan, Tropin u. a. enthält, verarbeitet man sie nicht getrennt, sondern versetzt nach 24 Stunden die Flüssigkeit unbekümmert um ungelöstets Zink mit einem großen Überschuß konzentrierter Alkalilauge und isoliert die Base durch sechs- bis achtmaliges Ausäthern. Das beim Verdunsten des Äthers hinterbleibende Reduktionsprodukt befreit man am besten vollständig vom Tropan, indem man es in etwa der achtfachen Menge Wasser löst und (ohne Alkali hinzuzusetzen) Wasserdampf durchleitet, so lange die Flüssigkeit noch den Geruch des Hydrotropidins zeigt und eine Probe des Destillats sich noch beim Erwärmen trübt. Wenn die zurückbleibende Lösung noch unverändertes Tropinon enthält, das durch die Reduktion von Silberlösung und die Phenylhydrazonbildung nachgewiesen wird, so entfernt man die letzten Anteile des Ketons durch Reduktion mit Natriumamalgam in schwach saurer Lösung, weil sonst das sehr schwer lösliche Tropinonpikrat sich dem Tropinpikrat beimengen würde. Nach erneuter Isolierung läßt sich die Base durch Destillation zerlegen in

1. eine Hauptfraktion, die unscharf beim Siedepunkt des Tropins übergeht und nicht kristallisiert;

2. einen Nachlauf (fast ebenso viel), der aus wenig ψ-Tropin und höher molekularen sirupösen Produkten besteht.

Um das Tropin in vollkommen reinem Zustand zu erhalten, verwandelt man die unreine Tropinfraktion in die Pikrate, die recht verschieden löslich sind und sich beim Umkristallisieren scheiden lassen; diese Methode führt namentlich sehr gut zum Ziel, wenn der Anteil des Tropins überwiegt.

Fügt man zu einem Gemenge von Tropin und ψ-Tropin die berechnete Menge Pikrinsäure in kalt gesättigter, wässeriger Lösung (1,16 Prozentgehalt), so scheidet sich zuerst ein großer Anteil Tro-

---

[1]) *R. Willstätter* und *F. Iglauer*, Ber. d. Deutsch. chem. Ges. Bd. **33**. S. 1170 (1900).

pinpikrat in kristallinischen Flocken aus, darauf bei längerem Stehen noch eine geringere Menge desselben in derben Kristallen. Bei fraktioniertem Einengen gelangt man dann zu einer unbedeutenden Quantität eines Pikratgemisches und schließlich zum reinen ψ-Tropinpikrat. Das zuerst ausgeschiedene Tropinpikrat ist nach ein- bis zweimaligem Umkristallisieren völlig rein und liefert bei der Zersetzung sofort kristallisierendes Tropin vom richtigen Schmelzpunkt.

Das so erhaltene Tropin läßt sich aus Ligroin oder besser aus einem Gemisch von Toluol und Ligroin umkristallisieren und bildet dicke Tafeln vom Schmelzpunkt 62°.

Zu 6. Synthese der Tropasäure.[1])

Die vorstehend erwähnten Synthesen der Tropasäure[2]) nehmen alle ihren Weg über die Atropasäure,

$$C_6H_5 . C\begin{matrix} \diagup CH_2 \\ \diagdown CO_2H \end{matrix},$$

die ihrerseits mit Azetophenon, $C_5H_5 . CO . CH_3$, als Ausgangsmaterial aufgebaut wird, und sind alle zu umständlich, um praktisch für die Herstellung dieser wichtigen Pflanzensäure von Bedeutung zu sein. In jüngster Zeit ist nun die Tropasäure leichter als bisher synthetisch zugänglich gemacht worden. Auf dem bisher eingeschlagenen Wege, durch Benutzung des fertigen Kohlenstoffskeletts mit dem Benzolkern und den Kohlenstoffatomen 1 und 2 der Tropasäure,

$$C_6H_5 . \overset{1}{C}H\begin{matrix} \diagup \overset{2}{C}H_2 . OH \\ \diagdown \overset{3}{C}O_2H \end{matrix},$$

war die Aussicht hiefür äußerst gering, da wohl alle in Betracht kommenden Varianten dieses Grundgedankens schon zur Genüge durchprobiert worden sind. Dagegen stellte sich heraus, daß das aus dem Benzolkern und den Kohlenstoffatomen 1 und 3 der Tropasäure bestehende Kohlenstoffskelett einfach aufzubauen ist.

Phenyl-essigsäureester, $C_6H_5 . CH_2 . CO_2 . C_2H_5$, läßt sich mit Ameisensäure zu Formyl-phenyl-essigsäurester,

$$C_6H_5 . CH\begin{matrix} \diagup CHO \\ \diagdown CO_2C_2H_5 \end{matrix},$$

kondensieren. Behandelt man diesen mit Aluminiumamalgam, so wird

[1]) *E. Müller*, Ber. d. Deutsch. chem. Ges. Bd. 51. S. 252 (1918).

[2]) *Ladenburg*, Ber. d. Deutsch. chem. Ges. Bd. 13. S. 2041 (1880); *Spiegel*, ebenda. Bd. 14. S. 235 (1881); *Merling*, Ann. d. Chem. Bd. 209. S. 1 (1881).

er ganz entsprechend dem Übergang von Formyl-bernsteinsäureester in Itamalsäureester[1]) glatt zu Tropasäureester,

$$C_6H_5.CH\begin{cases}CH_2.OH\\CO_2C_2H_5\end{cases},$$

reduziert, aus dem durch Verseifung reine Tropasäure entsteht.

Wenn man Phenyl-essigsäureester und Ameisensäureester nach der Vorschrift von *Wislicenus*[2]) bei Gegenwart von Natrium in ätherischer Lösung aufeinander einwirken läßt, mit kaltem Wasser ausschüttelt, ansäuert, das sich abscheidende Kondensationsprodukt in Äther aufnimmt und den Äther verdunstet, so hinterbleibt es in halb öliger, halb kristallisierter Form, als Gemenge der α- und der γ-Modifikation, und geht erst beim Destillieren fast vollständig in die flüssige α-Modifikation über.

Für die Aufnahme von Wasserstoff ist es gleichgültig, ob man von der fast reinen α-Form oder ihrem Gemisch mit der γ-Form ausgeht.

Die Reduktion selbst wird in der Weise ausgeführt, daß man Formyl-phenyl-essigester in der 30fachen Menge Äther löst, die zweifache Gewichtsmenge Aluminiumamalgam zufügt und zur Einleitung der Reaktion einige Tropfen Wasser zusetzt. Die alsbald einsetzende Reduktion wird dadurch, daß man von Zeit zu Zeit (etwa alle 20 Minuten) ein paar Tropfen Wasser zusetzt, in flottem Tempo erhalten, so daß der Äther energisch siedet. Nach 3 Stunden wird die anfangs sehr intensive Eisenchloridreaktion schwächer und die Energie der Reduktion fängt an nachzulassen. Man unterstützt sie durch äußere Wärmezufuhr, eventuell durch Zugabe noch einer kleinen Menge Aluminium-amalgam, bis die Eisenreaktion ganz ausbleibt, was nach weiteren 3—3½ Stunden der Fall ist, filtriert vom Aluminiumhydroxyd und wäscht gut mit Äther aus.

Der Aluminiumhydroxyd-Schlamm enthält fast die Hälfte des angewandten Formyl-phenyl-essigesters in einer durch Auswaschen mit Äther nicht entfernbaren Form, also wohl chemisch gebunden. Man kann den Ester quantitativ zurückgewinnen, wenn man den Niederschlag mit verdünnter Schwefelsäure behandelt und die saure Flüssigkeit zweimal mit Äther ausschüttelt. Das Filtrat vom Aluminiumhydroxyd hinterläßt beim Verdampfen des Äthers den nicht kristallisierenden Äthylester der Tropasäure in einer auch fast der Hälfte des Formyl-phenyl-essigesters entsprechenden Menge. Zur Verseifung übergießt man ihn am besten mit auf 60° angewärmtem Barytwasser,

---

[1]) *W. Wislicenus, E. Böklen* und *F. Reuthe*, Über den Formylbernsteinsäureester und seine Beziehungen zur Akonsäure. Ann. d. Chem. Bd. **363**. S. 340 (1908).

[2]) *W. Wislicenus*, Über die Isomerie der Formylphenylessigester. Ann. d. Chem. Bd. **291**. S. 147 (1896).

schüttelt kräftig einige Zeit und läßt über Nacht stehen. Nach dem Ansäuern mit Salzsäure schüttelt man die Tropasäure dreimal mit Äther aus, dampft den Äther ab und wäscht den schon auf dem Wasserbade fest werdenden Rückstand mit etwas Benzol aus. Er zeigt bereits in diesem Zustand den fast richtigen Schmelzpunkt (116°) und wird nach einmaligem Umkristallisieren aus Wasser vollkommen rein.

Reduktion des Formyl-phenyl-essigsäuremethylesters zum Tropasäure-methylester.[1]) 4*g* des Esters werden in der 10fachen Menge absolutem Äther gelöst und mit einem reichlichen Überschuß von Aluminium-amalgam („aktiviertes Aluminium" von *H. Wislicenus*[2]) versetzt. Hierauf wird langsam und tropfenweise unter Umrühren Wasser zugegeben, bis nach mehreren Stunden die Eisenchloridreaktion der ätherischen Lösung verschwunden ist. Sie wird nach einigem Stehen abfiltriert, der Rückstand mit Äther gewaschen und die vereinigten Filtrate vom Äther befreit. Es hinterbleibt der Tropasäure-methylester, $C_6H_5 . CH(CH_2 . OH) . COOCH_3$ als farbloses Öl in einer Ausbeute von 2,4*g* = 60% der theoretischen Menge, das im Vakuum destilliert wird (Siedetemperatur zwischen 157° und 165° bei 18*mm*). Die Hauptmenge geht bei wiederholter Destillation ohne wesentlichen Vorlauf und Rückstand unter 19*mm* Druck zwischen 159° und 162° über. Im Kältegemisch erstarrt die Substanz zu feinen, farblosen Nädelchen, die bei 36,5 bis 37,5° schmelzen.

Zu 7. Kondensation von Tropin und Tropasäure zu Atropin.

Das Atropin wurde von *Ladenburg* im Jahre 1883 aus den beiden Spaltungsprodukten des Alkaloids, dem Tropin und der Tropasäure, durch Kondensation mittels verdünnter Salzsäure wieder aufgebaut.

```
H2C — CH ——— CH2                         CH2.OH
 |  < N.CH3        > CH.OH + HO.CO.CH            ⟶
H2C — CH ——— CH2                         C6H5
     Tropin                              Tropasäure

H2C — CH ——— CH2               CH2.OH
 |  < N.CH3        > CH.O.CO.CH
H2C — CH ——— CH2               C6H5
```

Die Ausbeute hiebei ist gering und beträgt höchstens 20%.

Ein glatt verlaufendes Verfahren für die Kondensation von Tropasäure mit Tropin haben *Wolffenstein* und *Mamlock*[3]) gefunden. Es

[1]) *W. Wislicenus* und *E. A. Bilhuber*, Ber. d. Deutsch. chem. Ges. Bd. **51**. S. 1237 (1918).

[2]) *H. Wislicenus*, Journ. f. prakt. Chem. [2]. Bd. **54**. S. 54 (1896).

[3]) *Wolffenstein* und *Mamlock*, Ber. d. Deutsch. chem. Ges. Bd. **41**. S. 723 (1908).

besteht darin, daß man Azetyltropasäure — erhalten aus der Tropasäure durch Behandeln mit Essigsäureanhydrid oder Azetylchlorid — zunächst durch Erwärmen mit Thionylchlorid in Azetyltropasäurechlorid überführt. Dieses Chlorid läßt sich mit salzsaurem Tropin bei Wasserbadtemperatur sehr leicht und vollständig zu dem salzsauren Azetylatropin kondensieren. Aus diesem Azetylatropin läßt sich die Azetylgruppe unter Regenerierung des betreffenden Hydroxyls leicht eliminieren. Es genügt, das salzsaure Azetylatropin in Wasser zu lösen und die so erhaltene saure Lösung sich selbst zu überlassen, um eine vollständige Abspaltung der Azetylgruppe unter Wiederherstellung des alkoholischen Hydroxyls der Tropasäure zu erzielen, ohne daß gleichzeitig eine Spaltung in Tropasäure und Tropin stattfindet.

Einwirkung von Azetyl-tropasäurechlorid auf Tropin.[1]) 3*g* Tropasäure werden mit überschüssigem Azetylchlorid (2,6*g*) übergossen und dieses Gemisch zunächst bei Zimmertemperatur stehen gelassen, wobei alsbald unter lebhafter Chlorwasserentwicklung eine Verflüssigung der anfangs breiigen Masse beginnt. Durch kurzes Erwärmen auf dem Wasserbade wird die Reaktion zu Ende geführt und hierauf das überschüssige Azetylchlorid durch Absaugen entfernt. Man erhält hiebei die Azetyl-tropasäure als ein gelbliches, zähes Öl, das bei tagelangem Stehen zu weißen Aggregaten erstarrt. Schmelzpunkt 88—90°.

Zur Überführung in ihr Chlorid wird die so erhaltene Azetyltropasäure mit Thionylchlorid (11*g*) zirka eine Stunde lang auf dem Wasserbade gelinde erwärmt. Man destilliert dann das überschüssige Thionylchlorid ab; zur vollständigen Entfernung desselben setzt man zweckmäßig nach Beendigung der Destillation dem Reaktionsprodukt wiederholt kleine Mengen Benzol hinzu und saugt dieses bei 70—80° wieder ab.

Das hiebei hinterbleibende Azetyltropasäurechlorid, ein gelbes, nicht unangenehm riechendes Öl, wird mit trockenem salzsauren Tropin (3,2*g*) 20—30 Minuten auf dem Wasserbade erhitzt, wobei unter lebhafter Chlorwasserstoffentwicklung die Kondensation stattfindet. Die Reaktion ist beendet, wenn sich eine Substanzprobe in Wasser klar oder mit einer nur leichten Trübung auflöst.

Das Produkt der Kondensation, das salzsaure Azetylatropin, ist eine gelbe, zähe Masse. Durch Alkali wird daraus freies Azetylatropin als Öl gefällt, das auch bei längerem Stehen in der Kälte nicht erstarrt. Die Salze des Azetylatropins zeigen keine Neigung zur Kristallisation.

---

[1]) *R. Wolffenstein* und *L. Mamlock*, Ber. d. Deutsch. chem. Ges. Bd. **41**. S. **723** (1908).

Überführung von Azetyl-atropin in Atropin. Das salzsaure Azetylatropin wird in etwa 15 cm^3 Wasser unter gelindem Erwärmen aufgelöst. Läßt man diese stark saure Lösung bei Zimmertemperatur stehen, so findet eine vollständige Abspaltung der Azetylgruppe unter Bildung von Atropin statt. Beim Versetzen der sauren Lösung mit Alkali scheidet sich das entstandene Atropin zunächst ölig aus, erstarrt aber bald besonders beim Reiben mit einem Glasstabe, zu einer weißen, körnigen Masse. Schmelzpunkt 115°.

Das Golddoppelsalz, zuerst ölig ausfallend, dann erstarrend, Schmelzpunkt 135—137°, und das schwefelsaure Salz, erhalten durch Mischen der ätherischen Lösung der Base mit einer ätherisch-alkoholischen Schwefelsäurelösung, erst ölig, nach 1—2 Tagen erstarrend, Schmelzpunkt 155—159°, stimmen genau mit dem Salz des natürlichen Atropins überein. Beim Eindampfen mit rauchender Salpetersäure und Betupfen mit alkoholischem Kali gibt die Base dieselbe intensive Violettfärbung wie das natürliche Alkaloid; auch im physiologischen Verhalten erweist sie sich mit demselben völlig identisch, insofern, als sie in dem gleichen Maße Mydriasis hervorruft.

Das synthetische Atropin erwies sich als inaktiv, während das natürliche Atropin, infolge Verunreinigung mit Hyoscyamin, meistens eine schwache Linksdrehung zeigt.

Die Tropeine.[1])

Nach *Ladenburg* bezeichnet man als Tropeine allgemein die Säureester des Tropins. Wir haben im vorhergehenden erwähnt, daß sich die Tropasäure mit diesem Alkohol leicht zu Atropin verbindet. Ähnlich reagieren andere Säuren. Im nachfolgenden seien einige wichtigere Tropeine kurz angeführt.

Homatropin oder Phenylglycolyltropein[1]), $C_{16}H_{21}NO_3$, ist wegen seiner physiologischen Wirkung neben Atropin und Hyoscyamin die wichtigste Verbindung der Tropeingruppe. Sie entsteht aus Tropin und Mandelsäure, kristallisiert aus absolutem Äther in glashellen Prismen, die mit Wasser zerfließlich sind und bei 95,5 bis 98,5° schmelzen. *Hydrobromid* des Homatropins, $C_{16}H_{21}NO_3 \cdot HBr$, kristallisiert in rhombischen Platten und ist in kaltem Wasser nur mäßig löslich.

Nach Untersuchungen von *Völkers* [2]) und seinen Schülern wirkt das Homatropin in Gestalt seines Hydrobromids fast ebenso energisch erweiternd auf die menschliche Pupille ein wie das Atropin, doch verschwindet diese Wirkung verhältnismäßig sehr rasch wieder. Es zeigte sich, daß man bei Einträufelung eines Tropfens einer 1%igen

[1]) *Ladenburg*, Ann. d. Chem. Bd. 217. S. 82 (1883).
[2]) *Völkers*, Ann. d. Chem. Bd. 217. S. 86 (1883).

Homatropinlösung in das Auge nach 5—10 Minuten Mydriasis bemerkt, welche nach einer Stunde etwa ihr Maximum (8 *mm*) erreicht und nach 20 Stunden verschwunden ist. Die Atropinwirkung selbst einer sehr schwachen Lösung ($^1/_2{}^0/_{00}$) dauert viel länger, etwa 6—9 Tage. Ähnlich verhält es sich mit der Akkommodationslähmung. Es kommt hinzu, daß das Homatropin ein weit schwächeres Gift ist als Atropin und so hat denn das Homatropin Eingang in die Augenheilkunde gefunden.

Pseudoatropin oder Atrolactyltropein[1]), $C_{17}H_{23}NO_3$, mit Atropin isomer, bildet sich durch Behandlung von Atrolactinsäure: $C_6H_5.C\begin{cases}CH_3\\OH\\CO_2H\end{cases}$ und Tropin mit verdünnter Salzsäure, glänzende, bei 119—120° schmelzende Nadeln, seine mydriatische Wirkung gleicht auffallend der des Atropins.

Die Fähigkeit der Tropeine, mydriatisch zu wirken, hängt nach den Untersuchungen von *Ladenburg* und *Völkers* nicht allein vom Vorhandensein des Tropinrestes im Molekül derselben ab. Um sie hervorzurufen, muß der Tropinrest am besten mit einer Oxysäure, welche also ein alkoholisches Hydroxyl enthält, vereinigt sein. Allerdings sind auch Ausnahmen von dieser Gesetzmäßigkeit bekannt.

Halogensubstituierte Tropeine. Gelegentlich der vorstehend angeführten Synthese des Atropins haben *Wolffenstein* und *Mamlock* die Kondensation des Tropins mit substituiertem Tropasäurechlorid versucht, bei welchem das alkoholische Hydroxyl resp. der Hydroxylwasserstoff durch andere Atome oder Atomgruppen ersetzt ist. So läßt sich das Chlorid der β-Chlorhydratropasäure (α-Phenyl-β-chlorpropionsäure mit salzsaurem Tropin außerordentlich leicht im Sinne folgender Gleichung kondensieren:

$$\begin{array}{l} H_2C-CH-\!\!-\!\!-CH_2 \\ |\quad \langle\ N\begin{cases}H\\CH_3\\Cl\end{cases} \quad \rangle CH.OH + Cl.CO.\overset{\displaystyle CH_2Cl}{\underset{\displaystyle C_6H_5}{CH}} = \\ H_2C-CH-\!\!-\!\!-CH_2 \end{array}$$

$$\begin{array}{l} H_2C-CH-\!\!-\!\!-CH_2 \\ |\quad \langle\ N\begin{cases}H\\CH_3\\Cl\end{cases} \quad \rangle CH.O.CO.\overset{\displaystyle CH_2Cl}{\underset{\displaystyle C_6H_5}{CH}} + HCl \\ H_2C-CH-\!\!-\!\!-CH_2 \end{array}$$

Beim bloßen Verdunsten der ätherischen Lösung des so entstehenden Chlorhydratropyltropeins findet eine intramolekulare Umlagerung statt in der Weise, daß aus dem Chlorhydratropasäuremolekül ein Molekül Chlorwasserstoff — unter Umwandlung in das Atropasäuremolekül — abgespalten wird, das sich dann an das

[1]) *Ladenburg*, Ann. d. Chem. Bd. **217**. S. 82 (1883).

Stickstoffatom des Tropinkerns unter Salzbildung anlagert, so daß das salzsaure Apoatropin entsteht:

```
H2C — CH ——— CH2               CH2Cl
 |  /                \            .
 | <  N.CH3           >CH.O.CO.CH    =
 |  \                /            .
H2C — CH ——— CH2               C6H5

H2C — CH ——— CH2                CH2
 |  /   H            \          ..
 | <  N<-CH3          \CH.O.CO.C
 |  \   \Cl          /           .
H2C — CH ——— CH2                C6H5
```

Einwirkung von β-Chlor-hydratropasäurechlorid auf Tropin.

Das Chlorid der β-Chlorhydratropasäure ist von *Ladenburg* durch Einwirkung von Phosphorpentachlorid auf Tropasäure erhalten worden.[1]) *Wolffenstein* und *Mamlock* stellten es direkt aus der β-Chlorhydratropasäure[2]) durch Behandeln mit Thionylchlorid dar. Die Reaktion verläuft bei Wasserbadtemperatur innerhalb kurzer Zeit unter lebhafter Entwicklung von Schwefeldioxyd und Chlorwasserstoff. Nach dem Abdestillieren resp. Absaugen des überschüssigen Thionylchlorids hinterbleibt das β-Chlorhydratropasäurechlorid als gelbes, stechend riechendes Öl.

Das so erhaltene β-Chlor-hydratropasäurechlorid wird zum Zweck der Kondensation mit der äquimolekularen Menge trockenen, salzsauren Tropins auf dem Wasserbade erhitzt, wobei alsbald lebhafte Entwicklung von Chlorwasserstoff eintritt. Die Reaktion erfordert etwa $^1/_2$ bis $^3/_4$ Stunden. Ihr Ende erkennt man daran, daß eine Probe der Substanz sich in Wasser klar resp. mit einer nur leichten Trübung auflöst.

Das Reaktionsprodukt stellt zunächst eine gelbe, glasige Masse dar, wird aber durch Auflösen in wenig absolutem Alkohol und Fällen mit Äther als weißer, kristallinischer Körper vom Schmelzpunkt 167 bis 170° erhalten. Es ist das salzsaure Chlorhydratropyl-tropein.

Beim Eindampfen einer kleinen Probe dieser Substanz mit einigen Tropfen rauchender Salpetersäure und Betupfen des Verdampfungsrückstandes mit alkoholischem Kali entsteht dieselbe violette Färbung, wie sie das Atropin selbst auch gibt. Pikrinsäure ruft in der wässerigen Lösung des salzsauren Chlorhydratropyl-tropeins eine kristallinische Fällung vom Schmelzpunkt 204° hervor.

Beim Versetzen der wässerigen Lösung des obigen salzsauren Salzes mit Alkalikarbonat wird die freie Base, das β-Chlorhydratropyltropein, als gelbliches Öl, das keine Neigung zum Erstarren

[1]) *Ladenburg,* Ann. d. Chem. Bd. **217**. S. 77 (1883).

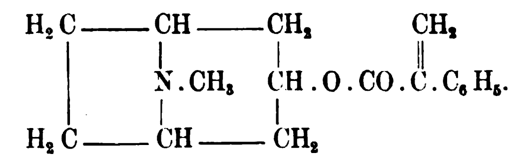
[2]) Vom Azetophenon ausgehend, nach dem Verfahren von *L. Spiegel,* Ber. d. Deutsch. chem. Ges. Bd. **14**. S. 235 (1881).

zeigt, abgeschieden. In Äther ist die Base leicht löslich; sie erleidet zwar dabei zunächst keine Veränderung; wird aber die ätherische Lösung eingedunstet, so resultiert an Stelle des öligen β-Chlorhydratropyl-tropein ein weißes, kristallinisches Salz, das salzsaure Apoatropin, das in Äther sehr wenig löslich ist. Mit dem Naturprodukt wurde das synthetische Apoatropin durch seinen Schmelzpunkt (237° statt 237—239°) durch den des Platinsalzes (212°, statt 212 bis 214°), besonders aber auch durch die daraus abgeschiedene Base identifiziert. Schmelzpunkt 62°, statt 60°.

Der ganz analoge Reaktionsverlauf ist zu beobachten, wenn an Stelle des Chlorhydratropasäurechlorid das Bromhydratropasäurebromid mit Tropin kondensiert wird. Ganz allgemein zeigen halogensubstituierte Alkaminester mit tertiärer Aminogruppe den eben geschilderten Vorgang und es lassen sich statt der kompliziert zusammengesetzten Chlorhydratropasäure die Halogenderivate einfacher Fettsäuren, wie Propionsäure und Buttersäure, verwenden. Die Leichtigkeit, mit der die Halogenwasserstoffsäureabspaltung vor sich geht, wird von der Stellung des Halogenatoms wesentlich beeinflußt, und zwar in der Weise, daß die β-Stellung des Halogenatoms die Halogenwasserstoffabspaltung sehr erleichtert, während in der α- und γ-Stellung des Halogenatoms diese intramolekulare Säureabspaltung nicht so leicht von statten geht.

Atropamin oder Apoatropin.

Atropasäure-tropinester:



Das Atropamin oder Apoatropin, welches ein Molekül Wasser weniger enthält als Atropin, wurde zuerst von *Pesci*[1]) dargestellt durch Behandeln von Atropin mit Salpetersäure. Das Alkaloid entsteht stets aus dem Atropin oder Hyoscyamin bei der Einwirkung wasserentziehender Mittel, wie Schwefelsäure, Anhydride der Phosphorsäure, Essigsäure etc.[2]) Es wird auch zeitweise in der Wurzel der Tollkirsche angetroffen, in welchem Falle es sich dann in den Mutterlaugen von der Atropindarstellung findet.[3]) Es kristallisiert aus ätherischer Lösung in Prismen vom Schmelzpunkt 60—62°, besitzt keine mydriatischen Eigenschaften und ist optisch inaktiv.

---

[1]) *Pesci,* Gaz. chim. ital. Vol. **11**. p. 538 (1881); Vol. **12**. p. 60 (1882).
[2]) *O. Hesse,* Ann. d. Chem. Bd. **277**. S. 290 (1893).
[3]) *O. Hesse,* Ann. d. Chem. Bd. **261**. S. 87 (1891).

Beim Erhitzen wird das Atropamin in sein Isomeres, das Belladonnin, umgelagert. Auch beim Erwärmen mit Salzsäure, beim Auflösen in konzentrierter Schwefelsäure, beim Kochen mit Alkalien und Barytwasser tritt diese Umlagerung ein. Gleichzeitig spaltet sich dabei ein Teil des Alkaloids in Tropin und Atropasäure:

$$\underset{\text{Apoatropin}}{C_{17}H_{21}NO_2} + H_2O = \underset{\text{Tropin}}{C_8H_{15}NO} + \underset{\text{Atropasäure}}{C_9H_8O_2}$$

Durch Umkehrung dieser Reaktion konnte *Ladenburg* [1]) eine partielle Synthese des Atropamins erzielen, indem er ein Gemenge von Tropin und Atropasäure mit Salzsäure erhitzte. Nachdem nunmehr das Tropin und die Atropasäure synthetisch zugänglich sind, ist in der Neuzeit die vollständige Synthese des Apoatropins möglich geworden.

Das Hydrochlorid des Apoatropins, $C_{17}H_{21}NO_2.HCl$, kristallisiert in Blättchen, die bei 237—239° schmelzen. — Das Hydrobromid, $C_{17}H_{21}NO_2.HBr$, schmilzt bei 230—231°. — Das Goldsalz, $(C_{17}H_{21}NO_2.HCl)AuCl_3$, bildet Nadeln, die bei 110 bis 112° schmelzen. — Das Platinsalz, $(C_{17}H_{21}NO_2.HCl)_2PtCl_4$, kristallisiert in Schüppchen vom Schmelzpunkt 212—214°.

Belladonnin. [2])

Dasselbe ist wahrscheinlich ein Stereoisomeres des Atropamins. Es findet sich in sehr geringer Menge in der Tollkirsche (0,01—0,04%) und entsteht, wie oben erwähnt, aus seinem Isomeren, dem Atropamin, durch Erhitzen sowie durch Einwirkung von Säuren oder Ätzbaryt. Man kann auch direkt vom Atropin zum Belladonnin gelangen, nämlich durch Erhitzen des Atropins auf 130° oder durch Auflösen desselben in konzentrierter Schwefelsäure und kurzes Stehen der Lösung.

Bei der Hydrolyse liefert es schließlich dieselben Verbindungen wie das Atropamin, also Atropasäure und Tropin.

Das Belladonnin bildet eine unkristallisierbare, firnisartige Masse, deren Einheitlichkeit von verschiedenen Forschern noch in Zweifel gezogen wird. Es löst sich leicht in Alkohol, Chloroform und Benzol, wenig in Wasser.

Hyoscyamin.

l-Tropasäure-i-tropinester.

Das Hyoscyamin wurde 1833 von *Geiger* und *Hesse* [3]) aus dem Bilsenkraut erhalten. Außerdem kommt es noch in verschiedenen

---

[1]) *Ladenburg*, Ann. d. Chem. Bd. **217**. S. 290.

[2]) *Merling*, Ber. d. Deutsch. chem. Ges. Bd. **17**. S. 381 (1884). — *Hesse*, Ann. d. Chem. Bd. **261**. S. 87 (1891); Bd. **127**. S. 123 (1892); Bd. **277**. S. 295 (1893).

[3]) *Geiger* und *Hesse*, Atropin. Ann. d. Chem. Bd. **5**. S. 43 (1833).

anderen Pflanzen vor. So wurde es von *Dunstan* und *Brown*[1]) im Hyoscyamus muticus, von *Thoms* und *Wentzel*[2]) in der Mandragorawurzel aufgefunden. Nach Untersuchungen von *Ernst Schmidt*[3]) und seinen Mitarbeitern enthält die Atropa Belladonna in allen ihren Organen als Mydriatikum im wesentlichen nur Hyoscyamin, und zwar wurden gefunden: in trockenen, reifen Früchten 0,476%, in unreifen Früchten 0,884%, in Kelchen mit jungen Fruchtknoten 0,797%, in reifen Samen des Handels 0,831%, in der Blumenkrone 0,39% Alkaloid.

Seine Eigenschaften sind denen des Atropins sehr ähnlich. Es kristallisiert aus Alkohol in Nadeln vom Schmelzpunkt 108,5°. In seinem scharfen und durchdringenden Geschmack gleicht es dem Atropin, auch seine Wirkung auf die Pupille ist dieselbe: Hyoscyamin bewirkt wie Atropin eine Erweiterung der Pupille. Der Hauptunterschied beider Alkaloide beruht in der optischen Aktivität des Hyoscyamins, welches linksdrehend ist im Gegensatz zu dem inaktiven Atropin; bei $p = 3,22$ und $t = 15$ ist $[\alpha]_D = -20,3$.

Die *Darstellung des Alkaloids aus Mandragorin* z. B. gestaltet sich folgendermaßen. Die zerkleinerte Wurzel wird im Perkolator mit weinsäurehaltigem Alkohol extrahiert, von den vereinigten Auszügen der Alkohol im Vakuum abdestilliert und der nach dem Durchkneten mit Sand verteilte harzige Rückstand mit kaltem Wasser ausgezogen. Die filtrierte wässerige Lösung wird zunächst mit Petroleumbenzin, hierauf mit Äther mehrmals durchgeschüttelt, wobei ein auch in der Belladonnawurzel vorkommender Schillerstoff, die Chrysatropasäure, ein Methyläskuletin, zum größten Teile entfernt wird. Die mit Kaliumkarbonat alkalisierte Lösung gibt sodann beim Schütteln mit Äther das Alkaloid an diesen ab. Aus der ätherischen Lösung wird durch Schütteln mit verdünnter Schwefelsäure das Alkaloid in diese übergeführt, abermals die schwefelsaure Lösung mit Kaliumkarbonat übersättigt und mit Äther ausgeschüttelt. Diese Überführung von Äther in saure, wässerige Lösung wird 5mal wiederholt, wodurch es gelingt, anhängende harzige Bestandteile und den Schillerstoff aus dem Alkaloid zu beseitigen. Nach dem Abdunsten der ätherischen Lösung des Alkaloids im Vakuum hinterbleibt ein nur schwach gelb gefärbter Sirup, der über Schwefelsäure zu einer glasartigen festen Masse von schwach narkotischem Geruch eintrocknet.

---

[1]) *Dunstan* and *Brown*, Vorkommen von Hyoscyamin in dem indischen Hyoscyamus muticus. Journ. chem. Soc. Vol. **75**. p. 72 (1899).

[2]) *Thomas* und *Wentzel*, Über Mandragorin. Ber. d. Deutsch. chem. Ges. Bd. **31**. S. 2031 (1898).

[3]) *Ernst Schmidt* und Mitarbeiter, Über die Alkaloide einiger mydriatisch wirkender Solanaceen. Arch. d. Pharm. Bd. **243**. S. 303; Über die mydriatisch wirkenden Alkaloide der Samen von Datura alba. S. 309; Über Scopolin. S. 328 (1905).

Die Umwandlung von Hyoscyamin in Atropin (Razemisierung) läßt sich nach *Will* und *E. Schmidt*[1]) durch einfaches Schmelzen sowie nach dem ersteren durch Zufügen kleiner Mengen Alkalien zur alkoholischen Lösung der Base bewerkstelligen. Als Nebenreaktion tritt hiebei hydrolytische Spaltung beider Alkaloide zu i-Tropin und Tropasäure ein. In der Neuzeit hat dann *Gadamer*[2]) gefunden, daß in alkoholischer Lösung Hyoscyamin schon von selbst langsam, fast ohne hydrolytische Spaltung, in Atropin umgewandelt wird, was sich durch Tropinzusatz beschleunigen läßt.

Durch den von *Gadamer* erbrachten Nachweis, daß das Tropin im Hyoscyamin ebenso wie im Atropin inaktiv ist, daß also die Isomerie von Atropin und Hyoscyamin einzig und allein auf die Inaktivität bzw. Aktivität des in diesen Basen enthaltenen Tropasäurerestes zurückzuführen ist, war theoretisch die Überführbarkeit des Atropins in d- und l-Hyoscyamin gegeben. Experimentell ausgeführt wurde diese Umwandlung zuerst von *Amenomiya*[3]) dadurch, daß er zunächst käufliches Atropin in Tropin und r-Tropasäure verseifte, letztere nach dem Verfahren von *Ladenburg* und *Hundt* in d- und l-Tropasäure zerlegte und schließlich das Tropin wieder mit d- oder l-Tropasäure vereinigte.

Spaltung des Atropins in d- und l-Hyoscyamin.[4]) Beim Kristallisieren von Atropin-d-Kampfersulfonat aus Essigester und wenig Alkohol scheidet sich zuerst l-Hyoscyamin-d-Kampfersulfonat, $C_{17}H_{23}O_3N.C_{10}H_{16}O_4S$, ab, Nadeln, Schmelzpunkt 159°, $[\alpha]_D = -8°$ (0,5072 *g* in 25 *cm*³ der wässerigen Lösung), sehr leicht löslich in Wasser, Alkohol, Chloroform, sehr schwer löslich in Essigester, Benzol, Xylol. — d-Hyoscyamin-d-Kampfersulfonat, $C_{17}H_{23}O_3N.C_{10}H_{16}O_4S$, Nadeln, Schmelzpunkt 135° $[\alpha]_D = +27,25°$ (0,5229 *g* in 20 *cm*³ der wässerigen Lösung). — Für das basische Ion dieser beiden Salze berechnet sich $[\alpha]_D = \pm 32,1°$; die aus den Salzen freigemachten Basen zeigen aber nur $[\alpha]_D = \pm 20°$, da stets bei der Abscheidung der Base teilweise Razemisierung eintritt.

Nach Versuchen von *Laidlaw* ist das Verhältnis der Stärke der physiologischen Wirkung von l- und d-Hyoscyamin, als d-Kampfersulfonate angewendet, bezüglich der mydriatischen Wirkung 100:1, bezüglich der Paralyse des Vagus größer als 25:1.

Auch die vollständige Synthese des Hyoscyamins ist nunmehr durchführbar. Sie gestaltet sich analog derjenigen des

---

[1]) *Will* und *E. Schmidt*, Ber. d. Deutsch. chem. Ges. Bd. **21**. S. 1717; *Will* und *Bredig*, S. 2797 (1888).

[2]) *J. Gadamer*, Arch. d. Pharm. Bd. **239**. S. 294, 321 (1901).

[3]) *Amenomiya*, Arch. d. Pharm. Bd. **240**. S. 498 (1902).

[4]) *M. Barrowcliff* und *F. Tutin*, Journ. Chem. Soc. T. **95**. p. 1966 (1909).

Atropins, nur ist die Tropasäure vor der Vereinigung mit Tropin in die aktiven Komponente zu spalten.[1])

Die von *Cushny* [2]) ausgeführte Untersuchung über die pharmakologische Wirkung des Atropins, d- und l-Hyoscyamins hat Ergebnisse geliefert, welche in Einklang stehen mit der Annahme, daß Atropin razemisches Hyoscyamin ist.

Das natürlich in oben genannten Pflanzen vorkommende Hyoscyamin ist optisch linksdrehend; rechtsdrehendes Hyoscyamin ist bis jetzt nur synthetisch gewonnen worden. d-Hyoscyamin ist, wohl bedingt durch seine schwächere Wirkung *(Cushny, Barowcliff, Tutin)*, therapeutisch nicht zur Anwendung gekommen.

Wenn ich im Folgenden von Hyoscyamin spreche, so ist darunter nur das l-Hyoscyamin zu verstehen.

Hyoscyamin stimmt in seiner Wirkung qualitativ mit Atropin in vielen, aber nicht in allen Punkten überein.[3]) Wie dieses erzeugt es bei genügend hoher Dosierung bei Kaninchen immer eine Lungenentzündung, Pupillenerweiterung, Trockenheit im Schlunde und auf der Haut, Schlingbeschwerden, Heiserkeit, bei kleinen Dosen Herabsetzung der Herztätigkeit und Pulsfrequenz, denen bei hoher Dosierung eine rasche Steigerung über die Norm folgt, ferner bei Menschen Eingenommenheit des Kopfes, Halluzinationen, Schwindelgefühl und Delirien. In quantitativer Beziehung übertrifft Hyoscyamin die mydriatische Wirkung des Atropins bei lokaler Anwendung sowohl in bezug auf Raschheit des Eintrittes als auch in bezug auf die Dauer. Atropin führt ferner in großen Dosen stets zu Lähmung der Sphinkteren, des Afters und der Blase, nicht aber Hyoscyamin, was um so auffallender erscheint, als Hyoscyamin speziell auf die Sphinkteren der Iris stärker lähmend wirkt als Atropin.

In der Therapie wurde Hyoscyamin auf Empfehlung von *Gulz, Schroff. Honold* und *Reissinger* anfangs fast ausschließlich als Mydriatikum verwendet, auch bei Iritis, Vorfall der Iris, drohender Synechie, grauem Star, behufs der Keratonyxis gebraucht. Man ordiniert es zumeist, wenn man eine rasch eintretende und kurz anhaltende Mydriasis und Lähmung der Ziliarmuskeln wünscht.

Ein weiteres Anwendungsgebiet des Hyoscyamins bildet die Psychiatrie.

Lawson verordnete zur Beruhigung von Geisteskranken Hyoscyamin amorph *Merck*. Es bewährte sich namentlich bei aggressiven und gewalttätigen Kranken bei chronischer Manie mit Wahnvorstellungen, subakuter oder rekurrierender sowie einfacher Manie mit Halluzinationen, leistete aber auch bei Paralyse und ihren epileptiformen An-

[1]) *Ladenburg* und *Hundt*, Ber. d. Deutsch. chem. Ges. Bd. **22**, S. 2590 (1889).
[2]) *Cushny*, Journ. of Physiol. Vol. **30**. p. 176 (1903).
[3]) Man vergl. *E. Mercks* Jahresbericht 30. Jahrgang (1917). S. 85.

fällen und im Status epilepticus gute Dienste, wenn Chloralhydrat versagte.

Bei Aufregungszuständen von Epileptikern hat *Prideaux* Hyoscyamin ebenfalls erfolgreich angewendet. Zahl und Häufigkeit der Anfälle gingen unter dem Einflusse des Medikamentes zurück.

Spasmodische Neurosen, Tremor mercurialis und Tremor senilis hat *Oulmont* mit hervorragenden Resultaten der Hyoscyaminbehandlung unterzogen.

Vosburgh verordnete Hyoscyamin bei Subsultus tendinum (bei Typhus). Die Anfälle sistierten auf eine Dauer von 8—12 Stunden und es stellte sich ruhiger Schlaf ein.

Durch wasserentziehende Mittel wird das Hyoscyamin in Atropamin und Belladonnin übergeführt, welche Alkaloide auch bei der analogen Behandlung des Atropins entstehen.[1])

Norhyoscyamin und Noratropin.[2])

In Scopolia japonica, Duboisia myoporoides, Datura metel und Datura meteloides kommt neben dem Hyoscyamin noch ein lange unbekannt gebliebenes Alkaloid, Norhyoscyamin, vor, das sich von jenem durch das Fehlen von CH_3 am Stickstoff unterscheidet; es handelt sich also um ein verhältnismäßig seltenes Beispiel einer natürlich sekundären Base. Durch verdünntes Alkali wird Norhyoscyamin in Noratropin verwandelt, beide Basen sind nach Versuchen von *P. Laidlaw* nur ein Achtel physiologisch so wirksam wie ihre Methylderivate.

Das trockene Rhizom von Scopolia japonica enthält 0,03% Norhyoscyamin und 0,15% Hyoscyamin, zur Isolierung des ersteren wird die schwefelsaure Lösung der Alkaloide mit Ammoniak versetzt und dann erst mit Äther, der hauptsächlich Hyoscyamin aufnimmt, darauf mit Chloroform, das nun Norhyoscyamin löst, ausgezogen; die Reinigung erfolgt durch Kristallisation des Oxalats aus Wasser; Norhyoscyamin bildet Nadeln aus Azeton, Schmelzpunkt 140,5°, leicht löslich in Alkohol, Chloroform, schwer löslich in Äther, Azeton; 1 *g* löst sich bei 14° in 270 *cm*³ Wasser; $[\alpha]_D = -23{,}0°$ (1,000 *g* in 25 *cm*³ Lösung in 50%igem Alkohol); gibt nach dem Verfahren von *Herzig* und *Meyer* bei 310° kein Jodmethyl; liefert ein Nitrosoamin, enthält also die: NH-Gruppe. — Chlorhydrat $C_{16}H_{21}O_3N.HCl$, Nadeln aus Alkohol, Schmelzpunkt 207°. — Hyoscyamin entsteht aus Norhyoscyamin in Methylalkohol und Jodmethyl beim Erhitzen und Zersetzen des entstehenden Jodids.

---

[1]) *O. Hesse*, Ann. d. Chem. Bd. **277**. S. 290 (1893); *E. Schmidt*, Arch. d. Pharm. Bd. **232**. S. **409**.

[2]) *F. H. Carr* und *W. C. Reynolds*, Journ. Chem. Soc. Vol. **101**. p. 946 (1912).

N o r a t r o p i n, $C_{16}H_{21}O_3N$, aus 5,2*g* Norhoscyamin in 25*cm*³ 95%igem Alkohol bei 16stündigem Stehen mit 0,416*g* Natronlauge, Kristalle aus Azeton, Schmelzpunkt 113—114°, bildet ein Monohydrat, Schmelzpunkt 73°, leicht löslich in Alkohol, Chloroform, löslich in Äther, Wasser; optisch-inaktiv. — C h l o r h y d r a t $C_{16}H_{21}O_3N.HCl$, seidene Fasern aus Alkohol, Schmelzpunkt 193°, sehr leicht löslich in Wasser, Alkohol, fast unlöslich in Azeton, Äther.

Atropin entsteht aus Noratropin und Jodmethyl in Methylalkohol. — N o r t r o p a n o l, $C_7H_{13}ON$, entsteht aus Norhyoscyamin bei der Hydrolyse mit Barytwasser neben Tropasäure, farblose Kristalle, Schmelzpunkt 161°, Siedepunkt 233°.

Zur **Identifizierung der mydriatischen Alkaloide** sind besonders die aus Wasser gut kristallisierenden P i k r a t e geeignet; für einen Versuch genügt 0,001*g*. H y o s c y a m i n p i k r a t, rechtwinkelige Tafeln, Schmelzpunkt 165—166°. — A t r o p i n p i k r a t, Schuppen oder rechtwinkelige Tafeln, Schmelzpunkt 175—176°. — N o r h y o s c y a m i n p i k r a t, Nadeln, Schmelzpunkt 220°. — N o r a t r o p i n p i k r a t, Nadeln, Schmelzpunkt 227°. — l - H y o s c i n p i k r a t, verflochtene Nadeln, Schmelzpunkt 180—181°. Scopolaminpikrat, verflochtene Nadeln, Schmelzpunkt 193°.

Die beiden Solanaceenalkaloide **Hyoscin** und **Scopolamin** (Atroscin) von der Formel $C_{17}H_{12}NO_4$, deren Konstitution noch nicht vollständig aufgeklärt ist, sind optisch isomer. Das Hyoscin läßt sich in Scopolamin überführen. Letzteres liefert bei der Hydrolyse Tropasäure und Scopolamin, ist also Tropasäure-scopolinester. Das Scopolamin, $C_8H_{13}NO_2$, zeigt große Ähnlichkeit mit dem Tropin, $C_8H_{15}NO$. Der wesentliche Unterschied beider besteht in dem Ersatz zweier Wasserstoffatome des Tropins gegen ein Sauerstoffatom im Scopolamin. Dasselbe ist nicht in Form von Wasser abspaltbar und befindet sich wahrscheinlich in ätherartiger Bindung.

Die physiologische Wirkung des Hyoscins und Scopolamins ist beruhigend, ohne schädliche Nebenreaktionen wie beim Atropin; auch die mydriatische Wirkung übertrifft die des Atropins um das Mehrfache. Das Scopolamin ist dem Hyoscin vorzuziehen.

Zur *Darstellung von Scopolamin* benutzt man die bei der Hyoscyamingewinnung aus dem Hyoscyamussamen oder den Blättern resp. Wurzeln von Duboisia myoporoides abfallenden Mutterlaugen. Nach dem Auskristallisieren des Hyoscyamins erhält man durch weiteres Verdampfen die sog. amorphen Hyoscyamusrohbasen, deren salzsaure Lösung mit Goldchlorid ausgefällt wird. Durch Umkristallisieren des zuerst sich ausscheidenden Goldsalzes werden bei 198—199° schmelzende Prismen erhalten. Man fällt aus der wässerigen Lösung derselben das Gold mit Schwefelwasserstoff, erhält aus dem Filtrat durch Eindampfen das salzsaure Salz und schließlich die Base selbst. Das in

Deutschland offizinelle Hydrobromid, $C_{17}H_{21}NO_4.HBr + 3H_2O$, löst sich in 4 Teilen Wasser von 15° und wird in der Therapie der Augenkrankheiten und bei gewissen Nervenaffektionen angewandt.

Die von *E. Schmidt* [1]) und seinen Mitarbeitern ausgeführte Untersuchung über den Alkaloidgehalt einiger Daturaarten, hat als wichtigstes Ergebnis die Erkenntnis geliefert, daß Datura Metel eine typische Scopolaminpflanze ist. Sie enthält in ihren krautigen Teilen als Hauptalkaloid reines l-Scopolamin. *E. Schmidt* weist besonders auf die praktische Bedeutung hin, welche demzufolge Datura Metel hat, da nach den Untersuchungen von *R. Kobert* reines l-Scopolamin den Augenärzten dringend zur Benutzung empfohlen wird.

Anwendung des Scopolamins.[2]) Bei der Behandlung akuter Erregungszustände Geisteskranker verdient Scopolamin volle Beachtung. In Dosen von 0,0005—0,001 *g* ist es sicher ganz ungefährlich, namentlich in seiner Verbindung von Morphin. Selbst nach Dosen von 0,002—0,003 *g* hat man bisher keine bedrohlichen Erscheinungen, sondern höchstens länger anhaltenden Schlaf und ein längeres Koma beobachtet. Man hat es bei bestehender Arteriensklerose, bei Herzkrankheiten und sonstigen gleichzeitig vorhandenen Erkrankungen ohne üble Folgen benützt. Die Vorzüge des Scopolamin-Morphins sind folgende: Es wirkt sicher und versagt nur äußerst selten. Es wirkt rasch. Verwendet man Scopolamin allein, so ist als Minimaldosis 0,00075 *g* zu empfehlen. Es können Dosen von 0,0005—0,001 *g* aber auch in $^1/_2$- bis 2stündiger Pause wiederholt werden. *Enge* injiziert seit Jahren als erste und einzige Dosis 0,001 *g* Scopolamin und 0,015 *g* Morphin. Die Anwendung des Scopolamins hat immer subkutan zu erfolgen. Es hat keine kumulative Wirkung und kann längere Zeit fortgegeben werden, ohne daß bei seiner plötzlichen Entziehung Gefahren zu befürchten wären. Es bewirkt auch keine Angewöhnung, so daß eine Erhöhung der Dosierung nicht erforderlich wird. Alle diese Eigenschaften machen es zu einem vorzüglichen Mittel, wenn es sich darum handelt, einen schwer erregten Kranken rasch und sicher zu beruhigen.

Über die Kombinationswirkung von Scopolamin mit Chloralhydrat berichtet *R. Lewin.* Die subkutane Injektion dieser beiden Stoffe ergab bei Kaninchen folgende Ergebnisse: Die narkotische Wirkung des Chloralhydrates wird durch Scopolamin potenziert. Diese Potenzierung tritt nur dann ein, wenn man relativ geringe Mengen Scopolamin verwendet, während die Narkose bei größeren Dosen aufgehoben wird und sogar ein Zustand von Aufgeregtheit in Erscheinung treten kann. Am stärksten ist die Wirkung, wenn Scopolamin $^1/_4$ Stunde vor dem Chloralhydrat verabreicht wird.

---

[1]) *E. Schmidt* und Mitarbeiter, Arch. d. Pharm. Bd. 243. S. 303, 390, 328 (1905).
[2]) *E. Mercks* Jahresber. 30. Jahrgang (1916). S. 489.

Die Kombinationswirkung von Scopolamin und Luminal studierte *R. Bermann.* Auch sie läßt bei subkutaner Injektion der beiden Medikamente im Tierversuch eine Potenzierung erkennen.

Abbau des Scopolins.[1])

Scopolamin[2]), [Hyoscin[3]), Duboisin[4])] zerfällt durch warme Barytlauge in Scopolamin[5]) und Tropasäure,

$$C_{17}H_{21}NO_4 + H_2O = C_8H_{13}NO_2 + C_9H_{10}O_3.$$

Das basische Spaltungsprodukt ist heute konstitutionell noch nicht aufgeklärt. Waren durch den hydrolytischen Abbau und durch die Möglichkeit der Veresterung[6]) mit Säuren aller Art ein Sauerstoff- und Wasserstoffatom des Scopolins als Oxydgruppe gekennzeichnet, so konnten im Jahre 1898 durch *E. Schmidt* und *W. Luboldt* Beiträge über die Bindung des Stickstoffatoms gegeben werden. Durch Permanganat erhielt *Luboldt*[7]), später durch Einwirkung von Brom und auch durch Chromsäure *E. Schmidt*[8]) ein Norscopolin (Scopoligenin), das durch Methylierung wieder tertiäres Hydramin gab. Auch über die Bindung des zweiten Sauerstoffatoms liegen Arbeiten vor.

Die Fähigkeit des Scopolins, Halogenwasserstoff anzulagern, sowie die Bildungsmöglichkeit eines Diacetats des Halogenhydrins veranlaßte *Schmidt*[9]), für das zweite Sauerstoffatom im Scopolin eine ätherartige Bindung anzunehmen, zumal Versuche, es mit Ketonreagenzien in Reaktion zu bringen, gescheitert waren.[10]) Nach den genannten Umsetzungen ergibt sich für die Auffassung des Scopolins folgende Konsequenz:

$$C_8H_{13}NO_2 = C_7H_9(N.CH_3)(OH)(O<).$$

Über den Rest C_7H_9 liegen Vermutungen vor. Wegen einer scheinbaren Ähnlichkeit der Base mit Tropin ($C_8H_{15}NO$) hat man[11]) nach der Aufklärung dieser Base geglaubt, sich bezüglich der Interpretation der Scopolin-Konstitution an jene anlehnen zu sollen. *K. Hess* und

[1]) *K. Hess* und *A. Suchier*, Ber. d. Deutsch. chem. Ges. Bd. **48**. S. 2057 (1915); *K. Hess*, Ber. d. Deutsch. chem. Ges. Bd. **51**. S. 1007 (1918).

[2]) *E. Schmidt*, Arch. d. Pharm. Bd. **228**. S. 139, 435 (1890).

[3]) *Ladenburg*, Ber. d. Deutsch. chem. Ges. Bd. **13**. S. 910, 1549 (1880); Bd. **14**. S. 1870 (1981); Bd. **17**. S. 151 (1884); Ann. d. Chem. Bd. **206**. S. 299 (1881); *E. Schmidt*, Arch. d. Pharm. Bd. **230**. S. 207 (1892); Bd. **232**. S. 409 (1894); *O. Hesse*, Ann. d. Chem. Bd. **261**. S. 87 (1891); Bd. **271**, S. 120 (1892); Bd. **276**. S. 84 (1893).

[4]) *Ladenburg*, Ber. d. Deutsch. chem. Ges. Bd. **20**. S. 1661 (1887).

[5]) *E. Schmidt*, Arch. d. Pharm. Bd. **230**. S. 224 (1892).

[6]) *Luboldt*, Arch. d. Pharm. Bd. **236**. S. 33 (1884).

[7]) *Luboldt*, loc. cit. S. 575.

[8]) *E. Schmidt*, Arch. d. Pharm. Bd. **243**. S. 567, 577 (1905).

[9]) Loc. cit. S. 575.

[10]) Loc. cit. S. 559.

[11]) *J. F. Eykmann*, Ber. d. Deutsch. chem. Ges. Bd. 25. S. 3077 (1892).

A. Suchier haben durch oxydativen Abbau die Frage nach dem Wesen des Restes C_7H_9 zu entscheiden versucht.

Nachdem zunächst Versuche, Scopolin direkt zu oxydieren, gescheitert waren, wurde versucht, einfachere Abbauprodukte hiefür zugänglich zu machen. Die von *Hess* aufgefundene Reaktion[1]), nach der sekundäre Hydramine mit Formaldehyd zu tertiären Aminoketonen in glatter Weise zu oxydieren sind, regte die Möglichkeit an, das von *Luboldt* und *Schmidt* beschriebene Norscopolin mit Formaldehyd zu einem Aminoketon umzusetzen. Die Reaktion verlief aber auffallenderweise andersartig. Bei der Einwirkung von Formaldehyd auf die Norbase bildete sich in quantitativer Ausbeute Scopolin zurück. Man wird annehmen können, daß im Norscopolin und damit wahrscheinlich auch im Scopolin das die Hydroxylgruppe tragende Kohlenstoffatom keine oxydablen Wasserstoffatome bindet, d. h. daß möglicherweise eine tertiär gebundene Hydroxylgruppe vorliegt.

Durch Erwärmen von Scopolin mit Bromwasserstoff-Eisessiglösung bei wenig mehr als 100° gelang es, in Form des Anlagerungsproduktes von Bromwasserstoffsäure ein Material in guter Ausbeute zu erhalten, das den weiteren Abbau in dem angedeuteten Sinn ermöglicht hat. Schon *Schmidt* gibt an, daß sein Bromwasserstoff-Anlagerungsprodukt durch Zink und Schwefelsäure Brom verliert, er gab dabei allerdings die Bedingungen nicht an. *Hess* konnte feststellen, daß diese Reaktion überaus leicht eintritt, wenn man in verdünnter Schwefelsäure bei Zimmertemperatur arbeitet. Dank einer kristallisierenden Zinkbromid-Doppelsalzverbindung wurde dann daraus das Umsetzungsprodukt durch Zerlegen mit Karbonat in reinem Zustand erhalten. Die Base ist nach der Elementaranalyse ein Dihydroscopolin. Sie läßt sich mit Chromsäure zu einer zweibasischen Säure oxydieren, die ihrer Zusammensetzung nach mit Tropinsäure isomer ist. In ihren Eigenschaften ist sie aber ganz verschieden. Sie wird ihrer Herkunft nach als Scopolinsäure bezeichnet. Um Anhaltspunkte über ihre Konstitution zu gewinnen, haben *Hess* und *Suchier* eine Reihe von Aminosäuren der Piperidinreihe synthetisch bereitet, unter ihnen auch die α, α'-N-Methyl-hexahydrolutidinsäure.[2]) Diese Säure ist mit dem analytischen Material in jeder Weise identisch. Daraus folgt, daß Scopolin ein Alkaloid der Piperidinreihe ist; und daß sich die noch fraglichen Kohlenstoffatome beiderseits in α-Stellung zum Stickstoffatom anreihen.

E. Schmidt[3]) hat die bei der Oxydation des Hydroscopolins entstehende Dicarbonsäure als N-Methyl-α, α'-piperidinsäure charakteri-

---

[1]) *K. Hess*, Ber. d. Deutsch. chem. Ges. Bd. **46**. S. 4104 (1913); *K. Hess*, *F. Merck* und *Cl. Uibrig*, Ber. d. Deutsch. chem. Ges. Bd. **48**. S. 1886 (1915); *K. Hess* und *Cl. Uibrig*, ebenda. Bd. **48**. S. 1974 (1915).

[2]) *K. Hess* und *F. Wissing*, Ber. d. Deutsch. chem. Ges. Bd. **48**. S. 1907 (1915).

[3]) *E. Schmidt*, Ber. d. Deutsch. chem. Ges. Bd. **49**. S. 299 (1916).

siert und damit ebenfalls die Zugehörigkeit des Scopolins zur Piperidinreihe nachgewiesen.

Einwirkung von Bromwasserstoff-Eisessig auf Scopolin. 10 *g* Scopolin werden mit 50 *g* bei 0° gesättigter Bromwasserstoff-Eisessiglösung 4 Stunden auf 115—120° im Rohr erhitzt. Nach der Reaktion ist kein Druck im Rohr, sein Inhalt eine schwach gelb gefärbte Lösung. Diese wird in einer Kohlensäureatmosphäre bei 40—50° und 16 *mm* zum Sirup und zur Entfernung der letzten Anteile Bromwasserstoff bei 0,06 *mm* zu einer festen, glasigen, schwach gelb gefärbten Masse eingedunstet. Ausbeute 12,6 *g*, während die Theorie 12,9 *g* verlangt. Nach dem Umkristallisieren aus Methylalkohol schmilzt das Hydroscopolinbromid bei 210—211°.

Hydro-scopolin. 9,2 *g* Hydroscopolinbromid-bromhydrat werden in 230 *cm*³ 20%iger Schwefelsäure gelöst und allmählich 12 *g* Zinkstaub so zugegeben, daß die Temperatur 29—30° beträgt. Nachdem die Reaktion beendet ist, wird noch 1 Stunde auf dem Wasserbad erwärmt und nach dem Abfiltrieren vom unverbrauchten Zink die Lösung mit Soda neutralisiert, im Vakuum (18 *mm* und 40—43° Wasserbad-Temperatur) zur Trockne verdampft und der kristalline Rückstand ausgiebig im Soxhlet mit Alkohol extrahiert. Der nach Abdunsten des Alkohols verbleibende Rückstand wird nochmals mit Alkohol aufgenommen. Der Rückstand des erhaltenen Filtrats sind die schon fast farblosen Kristalle des Zinkdoppelsalzes des Hydroscopolin-bromhydrats. Ausbeute 9,5 *g*. Das Salz läßt sich gut aus heißem Eisessig umkristallisieren und erscheint daraus beim Abkühlen in oft zentimeterlangen, derben Spießen, die mitunter zu Büscheln vereinigt sind. Nach mehrmaligem Umlösen schmilzt die Substanz bei 215—216° zu einer klaren Flüssigkeit zusammen.

Aus diesem Zinksalz wird das Zink zunächst mit Soda gefällt, 8,5 *g* Substanz werden in 50 *cm*³ Wasser gelöst und bis zur beginnenden alkalischen Reaktion mit einer 20%igen Sodalösung versetzt. Das Filtrat wird nach dem gründlichen Auswaschen des Zinkkarbonats mit heißem Wasser bei 40° und 18 *mm* Druck bis auf wenige Kubikzentimeter eingeengt, mit konzentrierter Natronlauge übersättigt und nach der Zugabe von überschüssigem Stangennatron durch oftmaliges Extrahieren mit Chloroform das Hydroscopolin der alkalischen Lösung entzogen. Beim Stehen der Chloroformlösung scheidet sich das Hydroscopolin schon nach einiger Zeit ohne weiteres in kleinen, kristallinischen Formen ab. Durch Einengen der Lösungen kann es in fast quantitativer Ausbeute als reine Kristallmasse isoliert werden (3,6 *g* statt 3,8). Es schmilzt nach Umkristallisieren aus Methylalkohol-Azeton scharf bei 165° Volumverminderung bei 163°). In kaltem und warmem Wasser löst sich die Base spielend. Sie reagiert auf Lackmus

stark alkalisch und reduziert beim Kochen ammoniakalische Silberlösung bis zur Silberbildung.[1])

Scopolinsäure. 3 *g* Hydroscopolin werden in 15 *cm*³ Wasser gelöst und mit einer Auflösung von 7,5 *g* Chromsäure und 12 *g* konzentrierter Schwefelsäure in 150 *cm*³ Wasser zunächst auf dem Wasserbade vorsichtig erwärmt. Nach einiger Zeit tritt schon Farbenumschlag ein. Die Behandlung soll dann noch etwa 2 Stunden weitergehen, wobei die Temperatur der Lösung zirka 85—90° beträgt. Dann wird ³/₄ Stunden am Rückflußkühler gekocht. Die überschüssige Chromsäure wird durch etwas Schwefligsäure zerstört, letztere durch Kochen entfernt und dann durch Ammoniak das Chrom vorsichtig gefällt. Der Chromniederschlag wird erschöpfend mit heißem Wasser ausgewaschen und die erhaltenen wasserklaren Filtrate im Vakuum bis zum kristallinen Rückstand eingedunstet. Dieser wird mit verdünnter Natronlauge aufgenommen und nach dem Aufkochen bis zum Verschwinden des Ammoniakgeruches salzsauer gemacht. Die salzsaure Lösung wird wieder eingeengt und der hinterbliebene Rückstand von Kochsalz und salzsaurer Aminosäure mit Alkohol im Soxhlet extrahiert. Aus der alkoholischen Lösung läßt sich bequem durch Einengen das Chlorhydrat der Scopolinsäure erhalten. Nach nochmaligem Umlösen erscheint es in polygonalen Tafeln, die nach dem Trocknen[2]) bei 130° bei 225—226° unter Zersetzung schmelzen. Durch Silberkarbonat kann daraus die freie Säure isoliert werden. Die wasserhaltige Säure, im Trockenschrank bei 100° getrocknet, schmilzt bei 225° unter gleichzeitig einsetzender Zersetzung; sie besitzt zunächst ein Molekül Kristallwasser, das sie bei 110° im Vakuumapparat oder bei 130° im Trockenschrank verliert.

Einwirkung von Bariumpermanganat auf Scopolin.[3])

Bei der Wiederholung eines Versuches von *Luboldt*[4]), Scopolin mit Hilfe von Permanganat zu entmethylieren, fiel *Hess* die Bildung von Formaldehyd auf trotz des großen Überschusses an Oxydationsmittel. *K. Hess* und Mitarbeiter änderten die Reaktion so ab, daß sie der angegebenen Zerfallsgleichung gerecht wurde.

$$C_7H_{10}(N.CH_3)O_2 + O \longrightarrow C_7H_{10}(N.CH_2.OH)O_2 \longrightarrow C_7H_{10}(NH)O_2 + CH_2O.$$

Tatsächlich konnte Norscopolin so in fast quantitativer Ausbeute erhalten werden, während diese bei Überschuß von Oxydationsmitteln

[1]) Über eine zweite Methode zur Darstellung des Hydroscopolins vergl. *K. Hess*, Ber. d. Deutsch. chem. Ges. Bd. 51. S. 1010 (1918).

[2]) Das Chlorhydrat der synthetischen und analytisch gewonnenen Säure enthält, bei 100° im Trockenschrank getrocknet, noch zirka 1 Molekül Wasser, das bei 130° langsam entweicht.

[3]) *K. Hess, F. Merck, Cl. Uibrig*, Ber. d. Deutsch. chem. Ges. Bd. 48. S. 1889, 1906 (1915).

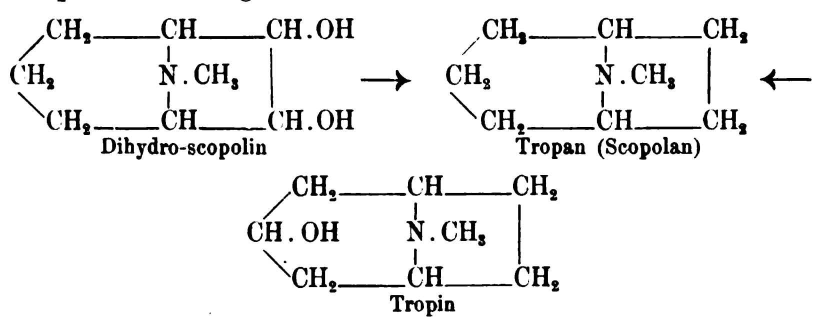
[4]) *Luboldt*. Arch. d. Pharm. Bd. 236. S. 22 (1898).

nur äußerst minimal ist, da der größte Teil des Alkaloids weitgehend verändert wird.

Eine Auflösung von 2,5 *g* Bariumpermanganat in 100 cm^3 Wasser wird unter Eiskühlung (Temperatur 2°) mit einer Lösung von 3,1 *g* Base in 10 cm^3 Wasser zusammengegeben. Sofort setzt eine lebhafte Reaktion unter Erwärmung und Verfärbung ein. Die Reaktionslösung bleibt $2^1/_2$ Stunden der Eiskühlung ausgesetzt und dann 12 Stunden bei 18° sich selbst überlassen. Nach dem Abfiltrieren und dem Auswaschen des Braunsteinschlammes bis zur neutralen Reaktion, hiezu sind etwa 200—250 cm^3 heißes Wasser erforderlich, wird das Filtrat mit n-Salzsäure (zirka 19—21 cm^3) angesäuert und im Vakuum (30 bis 35° bei 15 *mm* Druck) konzentriert. Das wässerige Destillat reduziert stark ammoniakalische und *Fehling*sche Lösung und riecht stark nach Formaldehyd.

Im Kolben bleibt ein fast farbloser, kristallinischer Rückstand, der sich bequem aus heißem Alkohol umlösen läßt. Ausbeute an analysenreinem Präparat 2,9—3,1 *g*, während die Theorie für das Scopoligeninchlorhydrat 3,5 *g* erfordert.

Umwandlung des Scopolins in Tropan.[1]) Sie gelingt am besten, wenn man das Hydroscopolin mit konzentrierter Jodwasserstoffsäure und einem großen Überschuß an Jodphosphonium mehrere Stunden auf 200° erhitzt. Das erhaltene Amin ist identisch mit Tropan, dem sauerstofffreien Abkömmling des Tropins. Dadurch ist die Konstitution des Grundskeletts vom Scopolin und damit auch vom Scopolamin sichergestellt.



Für die Orientierung der beiden Sauerstoffatome des Scopolins wurde von *E. Schmidt* das eine als ätherartig gebunden erkannt, während das zweite als Hydroxylgruppe vorliegt.[2])

1 *g* Hydro-scopolin wird in 10 *g* rauchender Jodwasserstoffsäure mit 4 *g* Jodphosphonium im Einschlußrohr in einem Paraffinbad 5 Stunden von 195—205° erhitzt. Nach der Reaktion ist der Rohrinhalt meistens durch abgeschiedenes Jod verfärbt und steht unter starkem Druck. Sieben solcher Portionen werden vereinigt, mit zirka

[1]) *K. Hess*, Ber. d. Deutsch. chem. Ges. Bd. **51**. S. 1007 (1918).
[2]) *E. Schmidt*, Arch. d. Pharm. Bd. **253**. S. 504 (1915).

70 cm^3 Wasser versetzt und bis zur Entfärbung mit schwefliger Säure behandelt. Nachdem die etwas gelb gefärbte klare Flüssigkeit von etwas rotbraunen, unlöslichen Anteilen abgegossen ist, wird sie zunächst im Vakuum zur Entfernung flüchtiger Phosphorverbindungen etwas eingedunstet, dann mit konzentrierter Natronlauge alkalisiert und mit Wasserdampf so lange abgetrieben, bis das Destillat nicht mehr alkalisch reagiert. Das Destillat wird mit normaler Salzsäure titriert, wozu 14 cm^3 erforderlich sind (dies entspricht 25% Ausbeute vom Gewicht des Ausgangsmaterials) und dann im Vakuum eingedunstet. Der zurückbleibende farblose Sirup erstarrt nach einigen Tagen zu schönen nadelförmigen Kristallen, die an der Luft etwas zerfließlich sind. Sie stellen das Hydrochlorid des Tropans dar.

Auf Zusatz von Goldchloridlösung zur wässerigen Lösung des Chlorhydrates fällt das Goldsalz sofort als ein dichtes eigelbes Kristallmagna aus. Schmelzpunkt 242—243° unter Aufschäumen und Schwarzfärbung.

Alkaloide der Kokablätter.

Die Blätter von *Erythroxylon Coca* enthalten eine größere Anzahl von Alkaloiden. Es sind außer den weniger wichtigen Hygrinen die folgenden:

Kokain	$C_{17}H_{21}NO_4$
Cinnmamylkokain . . .	$O_{19}H_{23}NO_4$
α-Truxillin	$(C_{19}H_{23}NO_4)_2$
β-Truxillin	$(C_{19}H_{23}NO_4)_2$
Benzoylecgonin	$C_{16}H_{19}NO_4$
Tropakokain	$C_{15}H_{19}NO_2$

Alle diese Alkaloide sind Tropanderivate, enthalten also den Pyrrolidinkern. Sie liefern mit Ausnahme von Tropakokain alle ein und dasselbe Spaltungsprodukt, nämlich Ecgonin, und stehen, wie schon mehrmals erwähnt, in naher Beziehung zu den Solanaceenalkaloiden.

Von allen Kokaalkaloiden besitzt nur das l-Kokain therapeutischen Wert, die anderen sind ohne besondere physiologische Wirkung. Doch kann man diese unwirksamen Nebenalkaloide, da sich aus ihnen nach *Liebermann* l-Ecgonin gewinnen läßt, jetzt auch nutzbar machen.

Kokaine.

Benzozylecgoninmethylester:

```
H2C — CH ——— CH.COOCH3
 |     |       |
 |    N.CH3   CH.O.COC6H5
 |     |       |
H2C — CH ——— CH2
```

Entsprechend den verschiedenen stereoisomeren Ecgoninen existieren auch drei stereoisomere Kokaine, nämlich l-Kokain, d-Kokain

(d-ψ-Kokain) und r-Kokain; dazu kommt noch das vom α-Ecgonin sich ableitende strukturisomere α-Kokain.

Unter diesen stellt das l-Kokain das wertvollste und wichtigste dar. Es ist ein geschätztes lokales Anästhetikum und wird wegen der kurzen Dauer seiner Wirkungen namentlich in der Therapie der Augenkrankheiten und in der zahnärztlichen Praxis angewandt. Zu länger andauernder Anästhesie kann es wegen seiner Giftigkeit nicht benutzt werden. Es kommt als Hydrochlorid zur Verwendung.

l-Kokain.

Abbau, Vorkommen und Darstellung des l-Kokains.

Das l-Kokain wurde im Jahre 1860 von *Niemann*[1]) aus den peruanischen Kokablättern aus Erythroxylon coca isoliert.

Schon durch Kochen mit Wasser wird es in Methylalkohol und Benzoylecgonin gespalten.[2])

$$C_{17}H_{21}NO_4 + H_2O = \underset{\text{Benzoylcigonin}}{C_{16}H_{19}NO_4} + CH_3OH$$

Bei kräftigerer Hydrolyse durch Mineralsäuren, Barytwasser oder Alkalilaugen entstehen, indem das Benzoylecgonin weiter zerlegt wird, l-Ecgonin, Benzoesäure und Methylalkohol[3]):

$$\underset{\text{Kokain}}{C_{17}H_{21}NO_4} + 2H_2O = \underset{\text{Ecgonin}}{C_9H_{15}NO_3} + \underset{\text{Benzoesäure}}{C_7H_6O_2} + \underset{\text{Methylalkohol}}{CH_3OH}$$

Aus diesen Spaltungen konnte geschlossen werden, daß das Kokain Benzoylecgoninmethylester ist und es lag der Gedanke nahe, es aus dem Ecgonin darzustellen.

Die so angeregte partielle Synthese des l-Kokains wurde zuerst von *Merck*[4]) ausgeführt durch Erhitzen von l-Ecgonin mit Benzoesäureanhydrid und Jodmethyl:

$$\underset{\text{Ecgonin}}{C_8H_{13}N\begin{cases}COOH\\OH\end{cases}} + (C_6H_5CO)_2O + CH_3J =$$

$$\underset{\text{Kokain.}}{C_8H_{13}N\begin{cases}COOCH_3\\O.CO\cdot C_6H_5\end{cases}} + HJ + C_6H_5.COOH$$

---

[1]) *Niemann*, Ann. d. Chem. Bd. **114**. S. 218 (1860).

[2]) *Paul*, Pharmaceutical Journal. Vol. 3. p. 325. — *Einhorn*, Ber. d. Deutsch. chem. Ges. Bd. **21**. S. 47 (1888).

[3]) *Lossen*, Ann. d. Chem. Bd. **133**. S. 351. — *Calmels* und *Gossin*, Comptes rendus de l'Acad. des sciences de Paris. T. **132**. p. 971.

[4]) *Merck*, Ber. d. Deutsch. chem. Ges. Bd. **18**. S. 2264, 2952 (1865).

Auch nach anderen Methoden der Esterifizierung läßt sich die Überführung von Ecgonin in Kokain bewerkstelligen.[1]) Nach *Liebermann*[2]) verläuft dieselbe in guter Ausbeute, wenn man l-Ecgonin durch Einwirkung von Benzoesäureanhydrid in konzentrierter wässeriger Lösung zunächst in l-Benzoylecgonin überführt und letzteres mit Methylalkohol und Salzsäure oder Schwefelsäure methyliert. Dieses Verfahren gewinnt erhöhte Bedeutung dadurch, weil so das aus den medizinisch unbrauchbaren Kokanebenalkaloiden darzustellende l-Ecgonin nutzbar gemacht und in l-Kokain übergeführt werden kann. So gewinnt man eine größere Menge von reinem l-Kokain, als überhaupt ursprünglich in der Pflanze gebildet war.

Die **Isolierung des l-Kokains aus den Kokablättern** geschieht mit Hilfe von hochsiedendem Petroleumäther nach der Methode von *Bignon*. Die gepulverten Kokablätter werden unter mäßigem Erwärmen und beständigem Schütteln mit einem Gemisch von verdünnter Sodalösung und Petroleumäther (Siedepunkt 200—250°) behandelt, wobei der letztere die abgeschiedenen Basen aufnimmt. Die Masse wird alsdann abgepreßt und die geklärten Flüssigkeitsschichten werden getrennt. Man neutralisiert die Petroleumätherlösung mit verdünnter Salzsäure und erhält so das rohe Kokainchlorhydrat in Form eines weißen Niederschlages, der abgepreßt und getrocknet wird. Die letzten gelöst bleibenden Anteile der Base gewinnt man durch Verdampfen der wässerigen Flüssigkeit.

Die Isolierung der Rohbase aus der Droge wird an Ort und Stelle ausgeführt, und das Chlorhydrat der Rohbase gelangt aus Amerika in die europäischen Fabriken, in denen die weitere Verarbeitung auf reine Base respektive deren Salze vorgenommen wird. In den besten Qualitäten der Rohbase finden sich bis zu 94% reines l-Kokain vom Schmelzpunkt 98°, in den minderwertigen nur zirka 78—79%. Die Rohbase enthält Rechtskokain, Benzoylecgonin, Cinnamylkokain, Hygrin, Truxilline und noch unbekannte Säurederivate des Ecgoninesters.

Die beiden Hauptzentren der Kokain-Produktion sind das Tal des Chicama (Truxillococa) und die Gegend von Huanuco (Moutanacoca[3]); erstere liefert 5—7 *g* Kokain aus 1 *kg* trockener Blätter, letztere 8—10 *g*. Der Unterschied ist zweifellos nicht nur auf Verschiedenheit des Bodens, sondern auch der klimatischen Verhältnisse zurückzuführen. Das Vorkommen des Kokains erstreckt sich auch auf die jungen Stengel.

Zur Extraktion werden in den eben genannten Gegenden die getrockneten Blätter in hölzernen Behältern mit schwach mit Salz-

[1]) *Einhorn*, Ber. d. Deutsch. chem. Ges. Bd. **21**. S. 47. — *Einhorn* und *Klein*. S. 3335 (1888); Ref. Bd. **22**. S. 519 (1899); Bd. **27**. S. 1523, 2960; Ref. S. 957 (1894).

[2]) *Liebermann*, Ber. d. Deutsch. chem. Ges. Bd. **21**. S. 3196 (1888); Zur Abhandlung von *Einhorn* und *Willstätter*, S. 2051 (1894).

[3]) *M. E. Pozzi-Escot*, Revue générale de Chimie pure et appl. Vol. **16**. p. 225 (1913).

säure oder Schwefelsäure angesäuertem Wasser (gewöhnlich 1—2 *g* Schwefelsäure in 1 *l*) während 24 Stunden behandelt, dann die Lösung abgezogen und mit gebranntem Kalk oder Soda schwach alkalisch gemacht; diese Flüssigkeit wird sofort mit einer 3—4 *cm* starken Schicht von Leuchtpetroleum bedeckt und vorsichtig damit gemischt, wobei das Kokain in Lösung geht. Ein heftiges Mischen ist zu vermeiden, da sich sonst leicht eine Emulsion bildet. Infolgedessen erfordert die Extraktion des Kokains Tage. Aus dem Petroleum wird das Kokain wieder mit angesäuertem Wasser ausgezogen und aus diesem wieder ausgefällt. Ausbeute 78—89% Rohkokain.

Neben Kokain wird stets Ecgonin gefunden.

Darstellung von Ecgonin und l-Kokain aus den Nebenalkaloiden.[1])

Die Nebenalkaloide, die sich bei der Extraktion der Kokablätter finden, werden etwa 1 Stunde mit Salzsäure gekocht, von den ausgeschiedenen Säuren filtriert, das salzsaure Filtrat auf dem Wasserbade zur Trockene gebracht und der verbleibende Salzrückstand mit wenig Alkohol ausgekocht, um die Verunreinigungen zu entfernen. Das in Alkohol äußerst schwer lösliche salzsaure Ecgonin bleibt dann fast weiß und rein zurück. In die freie Base wird es durch Zerlegen mit der nötigen Menge Soda übergeführt und die Base durch Umkristallisieren aus Alkohol gereinigt.

Benzoylierung des Ecgonins. Eine heiß gesättigte Lösung von 1 Molekül Ecgonin in Wasser (etwa dem halben Gewicht von Ecgonin) wird bei Wasserbadhitze mit etwas mehr als einem Molekül Benzoesäureanhydrid, welches man allmählich zusetzt, etwa 1 Stunde digeriert. Die Mischung erstarrt beim Abkühlen oder beim Ausschütteln mit Äther zwecks Entfernung des überschüssigen Benzoesäureanhydrids und der gebildeten Benzoesäure. Benzoylecgonin und Ecgonin bleiben ungelöst zurück. Der ausgeätherte halbfeste Rückstand wird mit wenig Wasser angerieben und auf der Filtrierpumpe abgesaugt. Das reine Benzoylecgonin bleibt auf dem Filter zurück, während das Ecgonin in Lösung geht. Aus den Mutterlaugen kristallisiert beim Einengen auf dem Wasserbade nochmals etwas Benzoylecgonin heraus; das genügend konzentrierte Filtrat liefert mit Benzoesäureanhydrid erhitzt, noch den größten Teil des Ecgonins als Benzoylecgonin. Die wasserhaltigen Kristalle schmelzen bei 86—87°, bei 105° beginnt eine lebhafte Wasserentwicklung, wonach die einige Zeit auf 125° gehaltene Verbindung wieder erstarrt. Die entwässerten Kristalle schmelzen bei 195°.

Überführung des Benzoyl-ecgonins in Kokain.[2]) Man leitet trockene Salzsäure in die methylalkoholische Lösung des

[1]) *C. Liebermann* und *F. Giesel*, Ber. d. Deutsch. chem. Ges. Bd. 21. S. 3196 (1888).
[2]) *A. Einhorn*, Ber. d. Deutsch. chem. Ges. Bd. 21. S. 47 (1888).

Benzoylecgonins ein. Der Kristallwassergehalt stört die Reaktion nicht, welche sich anfangs durch starkes Erwärmen der Flüssigkeit bemerkbar macht. Man hört mit dem Einleiten von Salzsäure erst auf, wenn sich die Lösung wieder abgekühlt hat, kocht sie noch eine Stunde unter Rückfluß, um sie dann möglichst weit einzudunsten. Löst man das Reaktionsprodukt nun in Wasser auf, so fällt Soda den Benzoylecgoninmetyhlester im festen Zustande aus. Beim Umkristallisieren aus abs. Alkohol erhält man weiße Prismen vom Schmelzpunkt 109°.

Man kann auch zuerst die Esterifizierung und dann die Benzoylierung durchführen.

Salzsaurer l-Ecgonin-methylester.[1]) Leitet man in die methylalkoholische Lösung von salzsaurem Ecgonin so lange trockenes Salzsäuregas ein, bis die Flüssigkeit, welche im Verlauf der Reaktion heiß wird, sich wieder abgekühlt hat, erwärmt unter Rückfluß noch etwa 1 Stunde und engt die Flüssigkeit nun ein, so kann man aus der wässerigen Lösung des Rückstandes mit Soda den Ester in Freiheit setzen, der sich durch Extraktion mit Äther usw. isolieren läßt und wieder in das Chlorhydrat übergeführt wird. Übrigens scheidet sich aus der mäßig eingeengten alkoholischen Lösung des Reaktionsproduktes das salzsaure Salz des Ecgoninmethylesters auch schon direkt ab und wird beim Umkristallisieren aus Alkohol in durchsichtigen, kristallwasserhaltigen Prismen erhalten, die bei 212° u. Z. schmelzen.

l-Kokain. Erhitzt man gleiche Gewichtsteile salzsauren Ecgoninmethylesters und Benzoylchlorid einige Stunden auf dem Wasserbad, bis dieselben zu einer homogenen Masse geschmolzen erscheinen und die Salzsäureentwicklung nachgelassen hat, und trägt das Rohprodukt in heißem, flüssigem Zustand in Wasser ein, so scheidet sich Benzoesäure ab, während in der wässerigen Lösung sich nun Kokain vorfindet. Man fällt dasselbe mit Ammoniak oder kohlensauren Alkalien aus und kristallisiert es aus Alkohol um; es schmilzt dann bei 98° und zeigt alle Eigenschaften des natürlich vorkommenden Alkaloids.

Darstellung des Ecgoninmethylesters aus den Nebenalkaloiden.[2])

Die bisher aus den Nebenalkaloiden in reinem Zustande abgeschiedenen Alkaloide, deren Muttersubstanz Ecgonin ist, z. B. das Isatropylkokain und das Cinnamylkokain, haben sich als acylierte Ecgoninmethylester erwiesen. Zwecks Vereinfachung der technischen Darstellung des Kokains aus den Nebenalkaloiden ergab sich die Aufgabe, aus den noch nicht isolierten Nebenalkaloiden direkt den Ecgonin-

---

[1]) *A. Einhorn* und *O. Klein*, Ber. d. Deutsch. chem. Ges. Bd. 21. S. 3335 (1888).
[2]) *A. Einhorn* und *R. Willstätter*, Ber. d. Deutsch. chem. Ges. Bd. 27. S. 1523 (1894).

methylester abzuspalten. Dieses Ziel läßt sich leicht erreichen wenn man die Nebenalkaloide mit methylalkoholischer Schwefelsäure oder Salzsäure — also in einem Medium, in welchem sich der Ecgoninmethylester nicht nur nicht zersetzt, sondern sehr leicht bildet — einige Stunden kocht.

50 *g* Nebenalkaloide werden mit 300 *g* Methylalkohol und 100 *g* reiner Schwefelsäure 3—4 Stunden lang auf dem Wasserbad unter Rückfluß gekocht. Man destilliert alsdann den Alkohol ab und trägt den sirupösen Rückstand in nicht allzuviel Wasser ein, wobei aromatische Säuren und hauptsächlich deren Ester ausfallen. Man entfernt dieselben, extrahiert die saure Flüssigkeit mit Chloroform und sättigt nun mit Kaliumbikarbonat, wobei sich der Ecgoninmethylester als Öl abscheidet, das sich mit Chloroform leicht extrahieren läßt.

Das gleiche Resultat wird erzielt, wenn man in die methylalkoholische Lösung der Nebenalkaloide so lange trockene Salzsäure einleitet, bis die Flüssigkeit, welche sich zuerst erwärmt, sich wieder abgekühlt hat und nun noch zwei Stunden unter Rückfluß kocht; die Isolierung erfolgt genau so wie bei der Anwendung von Schwefelsäure. Der Ester wird in fast theoretischer Ausbeute erhalten und durch das salzsaure Salz gereinigt, welches aus Alkohol umkristallisiert, bei 212° schmilzt. Im Vakuum läßt sich der Ecgoninmethylester in der Hauptmenge unzersetzt destillieren; Siedepunkt 177° bei 15 *mm* Druck.

Abbau des l-Ecgonins.

$$\begin{array}{lllll}
H_2C & - CH & \text{———} & CH.COOH \\
| & \quad | & & | \\
| & N.CH_3 & & CH.OH \\
| & \quad | & & | \\
H_2C & - CH & \text{———} & CH_2
\end{array}$$

Da das Ecgonin vier asymmetrische Kohlenstoffatome aufweist, so ist es in 16 aktiven Isomeren möglich. Nur zwei derselben sind bis jetzt bekannt, das gewöhnliche l-Ecgonin und das aus demselben durch Umlagerung mit Alkali entstehende d-Ecgonin. Dazu kommt noch eine synthetisch hergestellte, optisch inaktive Verbindung, das r-Ecgonin.

Bezüglich der Konstitutionserforschung des Ecgonins sei folgendes bemerkt: Daß das Ecgonin einen Pyridinring enthält, wurde durch die Beobachtung *Stoehrs*[1]) bewiesen, welcher bei der Destillation mit Zinkstaub unter anderem α-Äthylpyridin erhielt. Die analoge Konstitution des Tropins und Ecgonins, d. h. die Ableitung derselben von der gleichen Stammsubstanz, ergab sich dann aus der wichtigen Entdeckung von *Einhorn*[2]), daß Anhydroecgonin beim Erhitzen mit Salzsäure auf 280° in Kohlendioxyd und Tropidin zerfällt (vergl. Tropidin).

---

[1]) *Stoehr,* Ber. d. Deutsch. chem. Ges. Bd. 22. S. 1126 (1889).
[2]) *A. Einhorn,* Ber. d. Deutsch. chem. Ges. Bd. 22. S. 399 (1889).

Außerdem folgten die nahen Beziehungen zwischen Tropin und Ecgonin auch aus Untersuchungen von *Liebermann* [1]), welcher zeigte, daß Ecgonin bei der Oxydation mit Chromsäure d-Tropinsäure und Ecgoninsäure liefert. Als Zwischenprodukt entsteht hiebei Tropinon. Die wechselnden Anschauungen über die Konstitution des Tropins sind deshalb auch für die Auffassung der Struktur des Ecgonins bestimmend gewesen. Die gesicherte Erkenntnis, daß im Ecgonin das Hydroxyl den nämlichen Ort einnimmt wie im Tropin und daß sich die Carboxylgruppe am benachbarten Kohlenstoffatom befindet, verdankt man *R. Willstätter* und *W. Müller.* [2]) Sie fanden, daß Ecgonin durch gelinde Oxydation mit Chromsäure in Tropinon übergeht, also in dasselbe Keton, welches auch das erste Oxydationsprodukt von Tropin und ψ-Tropin bildet; ferner, daß sein Verhalten weder mit dem einer α- noch einer γ-Oxysäure übereinstimmt, so daß nur noch die Annahme der β-Stellung von Carbohydroxyl und Hydroxyl übrig blieb; das Ecgonin ist also eine β-carbonsäure des Tropins.

Überführung von Ecgonin in Tropinon. 10 *g* Ecgonin werden in einer aus 2,5 *g* Schwefelsäure und 150 *g* Wasser bereiteten, verdünnten Schwefelsäure und 5 *g* (das Anderthalbfache der theoretisch erforderlichen Menge) Chromsäure mit 7,8 *g* Schwefelsäure in 75 *g* Wasser gelöst. Beide Flüssigkeiten werden auf 60° erwärmt, zusammengegossen und durch Eintauchen in ein warmes Wasserbad mehrere Minuten lang auf dieser Temperatur erhalten. Dann beginnt die von schwacher Kohlensäureentbindung begleitete Oxydation, während welcher die Temperatur beinahe konstant bleibt; sobald die Flüssigkeit zu erkalten anfängt, trägt man wieder durch Einstellen des Kolbens in heißes Wasser dafür Sorge, daß die Temperatur 60° bleibt, und zwar so lange, bis die rein hellgrüne Farbe der Lösung die Beendigung der Oxydation anzeigt. (Unter diesen Bedingungen erfordert die Reaktion zirka 1 Stunde.) Nun wird die Flüssigkeit nach Zusatz von 2 *g* konzentrierter Schwefelsäure eine Stunde lang unter Rückfluß gekocht, nach dem Erkalten mit Ätzkali gesättigt und sechsmal ausgeäthert. Nach dem Trocknen der ätherischen Lösung mit geschmolzenem Kali und Abdampfen des Äthers bleibt das Tropinon in reinem wohlkristallisiertem Zustand zurück. (0,6—0,7 *g*, d. i. 10% der Theorie.)

Bestimmung des Kokains und des Ecgonins im Organismus.[3])

Zur Bestimmung des Kokains im Harn wird der Urin zunächst bei saurer Reaktion mit Benzol extrahiert, um Farbstoffe etc. zu ent-

[1]) *C. Liebermann,* Ber. d. Deutsch. chem. Ges. Bd. 23. S. 2518 (1890); Bd. 24. S. 666 (1891).

[2]) *R. Willstätter* und *W. Müller,* Ber. d. Deutsch. chem. Ges. Bd. 31. S. 2655 (1898).

[3]) *Rifàtwachdani,* Biochem. Ztschr. Bd. 54. S. 83 (1913).

fernen, dann mit Ammoniak alkalisch gemacht und wiederum mit mehrfach erneuertem Benzol extrahiert, bis das Extrakt mit Jodkaliumjodid keine Trübung mehr gibt. Auch Ausschütteln mit Äther im Scheidetrichter genügt zur vollständigen Extraktion des Kokains. Nach dem Verdunsten des Lösungsmittels wird der Rückstand nach *Gordin* titriert. Dieses Verfahren zeigt, daß bei Kaninchen nach Injektion von Kokain 42—85% im Harn ausgeschieden werden.

Um das Kokain in den Muskeln nachzuweisen, werden die kleingehackten Organe mit Alkohol mehrfach extrahiert; das Kokain kann dadurch nahezu quantitativ wiedergefunden werden.

Zum Nachweis des Ecgonins in Harn und Geweben wird der Rückstand des bei saurer Reaktion eingedampften Harns oder der Alkoholextrakt von Muskeln mit Methylalkohol aufgenommen und durch Einleiten von trockenem Salzsäuregas das Ecgonin in den salzsauren Ecgoninmethylester übergeführt. Der aus wässeriger ammoniakalischer Lösung mit Äther aufgenommene freie Ester gibt nach dem Verdunsten des Lösungsmittels Niederschläge mit Phosphorwolframsäure und mit Jodjodkalium bis zu einer Verdünnung von 1 : 10000.

Zu einer quantitativen Bestimmungsmethode läßt sich das Verfahren nicht gestalten.

Nachweis des Kokains als Permanganat.[1])

1 *cm*³ der zu untersuchenden Lösung wird mit 1 Tropfen 25%iger Schwefelsäure und 1 *cm*³ gesättigter Kaliumpermanganatlösung versetzt. Man läßt einige Zeit stehen, bringt einen Tropfen auf einen Objektträger und entfernt durch Absaugen mit Wasser die Mutterlauge. Bei Anwesenheit von Kokain sieht man rechteckige, violette Plättchen von Kokainpermanganat.

Alle anderen Alkaloide und Kokainsubstitute werden nach dieser Methode sofort oxydiert mit Ausnahme von α- und β-Eucain. Ersteres gibt unregelmäßige Massen oder violettrote Nadeln. Die Empfindlichkeitsgrenze ist 1:5000; letzteres gibt violettrote Tröpfchen, welche nicht kristallisieren.

Homotropeine und Eccain aus Kokain.[2])

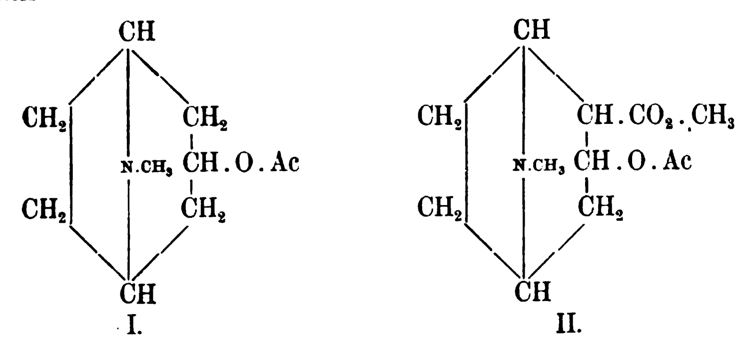
Bei der physiologischen Wirksamkeit der Tropeine (I) spielt — abgesehen von der Gesamtstruktur und den sterischen Verhältnissen des Doppelringes — zweifellos die gleichzeitige Gegenwart des basischen Stickstoffs und des dazu γ-ständigen, mit dem Rest einer passenden Säure beladenen Hydroxyls die maßgebende Rolle, und für die Hauptalkaloide der Kokablätter (II) kann dasselbe mit Hinzufügung der zum

---

[1]) *F. J. Seiter*, Amer. Journ. Pharm. Bd. **83**. S. 265 (1911). — *E. H. Hauskin*, The Analyst. Vol. **36**. p. 2 (1911).

[2]) *J. v. Braun* und *E. Müller*, Ber. d. Deutsch. chem. Ges. Bd. **51**. S. 235 (1918).

Stickstoff γ-ständigen Carbomethoxy- (oder -äthoxy-) Gruppe angenommen werden.



I. II.

Die Frage ist nun von Bedeutung: Was wird im physiologischen Sinne aus beiden Klassen von Verbindungen, wenn die acidylierten Hydroxylgruppen von ihren bisherigen Stellen verschwinden und an

CH — CH_2, CH_2 — N.CH_3 — $CH.CO_2CH_3$, $CH.O.CO.C_6H_5$, CH_2 — CH → CH — CH_2, CH_2 — N.CH_3 — $CH.CO_2H$, CH=CH — CH

III. IV.

einer anderen Stelle des Moleküls — möglichst wieder in γ-Stellung zum Stickstoff — zum Vorschein kommen? Sie ließ sich folgendermaßen lösen. Ausgehend vom Anhydro-ecgonin (Ecgonidin) (IV), das man

→ CH — CH_2, CH_2 — N.CH_3 — $CH.CO_2C_2H_5$, CH=CH — CH → CH — CH_2, CH_2 — N.CH_3 — $CH.CO_2C_2H_5$, CH_2, CH_2 — CH

V. VI.

leicht aus Kokain (III) gewinnen kann, und über seinen Äthylester (V) und den Ester des Hydro-ecgonidins (VI) hinwegschreitend, konnten *F. v. Braun* und *E. Müller* durch Reduktion der Carboxäthylgruppe den

Aminoalkohol (VII) erhalten, den sie kurz als **H o m o t r o p i n** bezeichnen; er trägt, wie das Tropin, ein zum Stickstoff γ-ständiges

CH

CH_2 $CH.CH_2OH$

N.CH_3 CH_2

CH_2 CH_2

CH

VII.

→

CH

CH_2 $CH.CH_2.O.CO.CH.C_6H_5$

N.CH_3 CH_2 $CH_2.OH$

CH_2 CH_2

CH

VIII.

Hydroxyl und kann mit einer Reihe von Säuren, z. B. auch mit der Tropasäure, verestert werden (VIII).

Entmethyliert man auf der anderen Seite den Stickstoff des Hydro-ecgonidinesters (VI) oder, was besser geht, entmethyliert man

CH

CH_2 $CH.CO_2CH_3$

N.CN $CH.O.CO.C_6H_5$

CH_2 CH_2

CH

IX.

→

CH

CH_2 $CH.CO_2H$

NH CH

CH_2 ‖ CH

CH

X.

das Kokain (III) zum Cyannorkokain (IX), verseift dieses zum Norecgonidin (X), führt letzteres in den Norecgonidinester (XI) und durch Reduktion in den Norhydroecgonidinester (XII) über und gliedert

→

CH

CH_2 $CH.CO_2C_2H_5$

NH CH

CH_2 ‖ CH

CH

XI.

→

CH

CH_2 $CH.CO_2C_2H_5$

NH CH_2

CH_2 CH_2

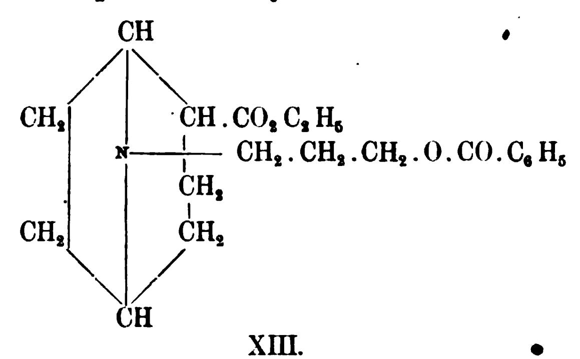
CH

XII.

schließlich an den sekundären Stickstoff den γ-Benzoyl-oxy-propyl-Rest, $C_6H_5.CO.O.(CH_2)_3$, an, so kommt man zu einer Verbindung (XIII), die alle funktionellen Elemente des Kokains besitzt, auch in der Kon-

figuration des die Carboxäthylgruppe tragenden Kohlenstoffatoms mit dem Kokain identisch ist, aber den benzoylierten γ-Hydroxylrest an einer ganz anderen Stelle des Moleküls trägt.

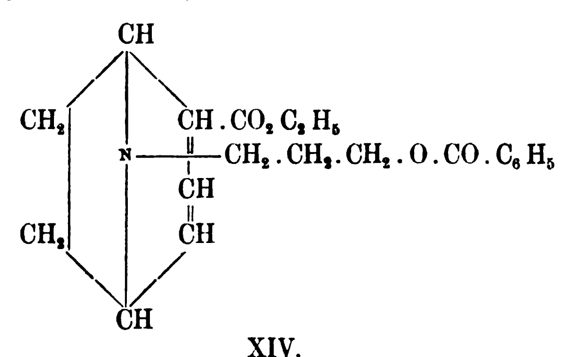
Die physiologische Untersuchung zeigte nun, daß die Acidylderivate des Homotropins — die Homotropeine, wie sie genannt werden — den Tropeinen ganz analog wirken, und daß insbesondere die Verbindung mit der Tropasäure ein Mydriatikum von der Stärke des Atro-



XIII.

pins[1]) ist, und daß ferner die anästhesierende Wirkung des Kokains in dem Benzoyl-oxypropyl-norhydroecgonidinester ungeschwächt zum Vorschein kommt.

Das Resultat beantwortet also die eingangs aufgeworfene Frage einfach dahin, daß es auf die Stellung des acidylierten Hydroxyls im Tropanring gar nicht ankommt, daß es ebenso gut auch außerhalb untergebracht werden kann.



XIV.

Norecgonidinester (XI) wurde auch in sein N-Benzoyl-oxypropyl-Derivat (XIV) verwandelt. Hier ließ sich Bestimmtes über das pharmakologische Verhalten nicht sagen, und hier ergab sich ein sehr interessantes Resultat; die Verbindung, die kurz als **Eccain** bezeichnet wird, ist nicht nur anästhetisch stärker wirksam als das Kokain, sondern

[1]) Die Verbindung wird, da Homotropin schon als Bezeichnung für die Mandelsäureverbindung des Tropins existiert, nicht Homoatropin, sondern **Mydriasin** genannt.

außerdem noch atoxisch, ferner in wässeriger Lösung gut sterilisierbar, stellt also ein Anästhetikum von idealen Eigenschaften dar.

Homotropin.

In methylalkoholischer Lösung nimmt der Ecgonidin-Ester bei Gegenwart einer Spur Palladiumchlorür und etwas wässeriger Gummilösung mit Leichtigkeit genau zwei Atome Wasserstoff auf, und wenn man auf dem Wasserbade den Methylalkohol verdunstet, Kaliumkarbonatlösung zusetzt und das abgeschiedene Öl fraktioniert, so destilliert das Produkt, der Hydro-ecgonidinester, das in fast quantitativer Ausbeute gefaßt werden kann, bei 127—129° unter 12*mm*.

Die Reduktion des Esters zum Hydramin wird nach der *Ladenburg*schen Methode mit etwa der zwei- und einhalbfachen Gewichtsmenge Natrium ausgeführt und gibt, wie gewöhnlich, um so bessere Ausbeuten, je trockener der Alkohol ist: sie kann bis auf 50% der Theorie gebracht werden. Man macht schwach salzsauer, treibt den Äthylalkohol mit Wasserdampf ab, übersättigt den Rückstand mit Alkali und schüttelt mehrere Male mit Äther aus, bis nur noch wenig aufgenommen wird. Nach dem Abdestillieren des Äthers hinterbleibt Homotropin als ein Öl, das zuweilen schon beim Stehen, sicher aber beim Zerreiben mit Petroläther erstarrt, sich leicht in Wasser, Alkohol und Äther, schwer in Ligroin löst und daraus in schönen Nadeln vom Schmelzpunkt 85° kristallisiert.

Das Homotropin-Pikrat ist schwer löslich in kaltem Alkohol und kristallisiert in schönen, dünnen Nadeln vom Schmelzpunkt 208—209°.

Homotropeine.

Die Veresterung des Hydroxyls in reinem Hydramin läßt sich mit Hilfe einer Reihe von organischen Säuren durchführen. Genauer untersucht wurden einstweilen die mit Benzoesäure, Mandelsäure und Tropasäure entstehenden Homotropeine. Unter ihnen ist die Benzoylverbindung am leichtesten zu gewinnen. Man erhält sie als salzsaures Salz, wenn man Homotropin in etwa dem fünffachen Volum Chloroform löst, etwas mehr als die berechnete Menge Benzoylchlorid zugibt, wobei sofort unter Erwärmung Reaktion eintritt, eine halbe Stunde auf dem Wasserbade erwärmt und durch Zugabe von Äther das Chlorhydrat ausfällt. Es scheidet sich als Öl ab und ist fast ganz rein.

Eccain (XIV).

Es ist ölig, liefert aber ein durch Umlösen aus Alkohol-Äther leicht fest zu erhaltendes, reines Chlorhydrat. Dieses schmilzt bei 117°, ist leicht löslich in Wasser, aber nicht hygroskopisch, wird sehr leicht von heißem, nicht allzu leicht von kaltem Alkohol aufgenommen.

Das Eccain-pikrat stellt ein sehr langsam kristallisierendes Öl dar, das nach völligem Festwerden bei 139—141° schmilzt. Das

E c c a i n - j o d m e t h y l a t bildet sich unter schwacher Erwärmung, ist leicht in heißem, schwer in kaltem Alkohol löslich und schmilzt bei 194—195°.

P h a r m a k o l o g i s c h e E i g e n s c h a f t e n d e s E c c a i n s u n d e i n i g e r H o m o t r o p i n e.[1])

Eccain ist von sehr geringer Giftigkeit. Auf das Atemzentrum wirkt es in ähnlicher Weise, aber in geringerem Maße wie Kokain. Der Kreislauf wird durch intravenöse Injektion von Eccain wenig beeinflußt, während und kurz nach der Anwendung sinkt der Blutdruck, daran schließt sich manchmal eine Steigerung. Das an der *Straub*schen Kanüle schlagende Temporarienherz wird durch 1%ige Lösung nach kurzer Zeit gelähmt, Digitaliswirkung nicht beeinflußt, an peripheren Gefäßen (des Frosches) leichte Erweiterung hervorgerufen. Die örtlich anästhesierende Wirkung ist recht stark; beim Froschpräparat wird die Leitung schneller unterbrochen als durch Kokain und Novokain. Im Organismus wird das parenteral beigebrachte Eccain meist vollständig verbrannt. Die anästhesierende Wirkung hat sich auch in der Praxis bei verschiedenartiger Anwendung bewährt.

I. $(CH_3)_2N . (CH_2)_3 . O . CO . C_6H_5$ II. $CH_3 . N [(CH_2)_3 . O . CO . C_6H_5]_2$

Von Derivaten bzw. Verwandten des Eccains wurden auf anästhesierende Wirkung untersucht: H y d r o e c c a i n, von recht guter, aber gegenüber Eccain geringerer Wirkung; β - H y d r o e c c a i n, B e n z o y l o x ä t h y l h y d r o n o r e c g o n i n e s t e r, von geringer Wirkung, ebenso wie B e n z o y l o x y a m y l h y d r o n o r e c g o n i n e s t e r (es führt also sowohl Verkürzung als auch Verlängerung der Kette zwischen N und $CO . C_6H_5$ zu einer Abschwächung der Wirkung); A m i n o e c c a i n, dem Eccain gegenüber durch minutenlang anhaltende Blutdrucksteigerung ausgezeichnet.

Ferner wurden von *E. Müller* dargestellte Präparate mit der Propanolbenzoylgruppe an einfachen basischen Kernen geprüft, P r o p a n o l b e n z o y l d i m e t h y l a m i n (I) und D i p r o p a n o l b e n z o y l m e t h y l a m i n (II). Beide sind dem Eccain gegenüber minderwertig, I besitzt aber die auch dem Eccain eigene lähmende Wirkung auf den Darm.

Ferner wurden einige, ebenfalls von *v. Braun* dargestellte Derivate des Homotropins untersucht. Der Tropasäureester, M y d r i a s i n, wirkt qualitativ auf Pupille und Vagus wie Atropin, mydriatisch auch ungefähr gleich stark, bewirkt aber am isolierten Kaninchendarm starke Erregung, die durch zugefügtes Atropin wieder beseitigt werden kann. Der Benzoesäureester hat keine Vaguswirkung und selbst in 5%iger Lösung keine maximale mydriatische, der Mandelsäureester schwach atropinartige Wirkung auf den Vagus, keine auf das Auge.

---

[1]) *W. Wichura,* Ztschr. f. exper. Path. u. Ther. **20.** 1 (1919).

Dimethylaminopropanoltropasäureester,
$(CH_3)_2N.(CH_2)_3.O.CO.CH(C_6H_5).CH_2OH$,
wirkt deutlich lähmend auf den Vagus, in größeren Gaben auch lähmend auf den isolierten Darm, zeigt sich am Auge schwach mydriatisch.

d-Kokain.

d-Kokain (d-ψ-Kokain), welches, wie erwähnt, das gewöhnliche l-Kokain begleitet und in den bei dessen Darstellung abfallenden Nebenprodukten zu finden ist, kann in analoger Weise wie das l-Kokain aus dem d-Ecgonin durch Esterifizierung mit Methylalkohol und darauf folgende Benzoylierung erhalten werden.

Durch Esterifizierung des d-Ecgonins mit anderen Alkoholen stellten *Einhorn* und *Marquardt* verschiedene andere Ecgoninester dar, und aus denselben durch Benzoylierung die entsprechenden homologen d-Kokaine. Mit Ausnahme des Benzoyl-d-ecgoninäthylesters,

$$C_8H_{13}(O.C_7H_5O)(CO_2.C_2H_5)N,$$

welcher bei 57° schmilzt, sind alle diese Körper Öle, die nicht kristallisiert erhalten werden konnten.

Darstellung von d-Kokain.

Es ist zweckmäßig, zur Darstellung des Rechtsecgonins[1]) die Nebenalkaloide des Kokains, und zwar in dem rohen Zustand, wie sie bei der Kokainfabrikation abfallen und auf Ecgonin verwendet werden, zu verarbeiten. Man erwärmt 50*g* dieser harzigen Nebenalkaloide mit 50*g* Ätzkali und 100*g* Wasser etwa 18—24 Stunden auf dem Wasserbad; dann lösen sich dieselben bis auf einen ganz geringen Teil auf. Entfernt man diesen, schüttelt die Lösung mit Chloroform aus und säuert dann mit Salzsäure an, so fallen organische Säuren aus, deren letzte Anteile man der Flüssigkeit mit Äther entzieht. Man dunstet die salzsaure Lösung zur Trockne ein und entzieht dem Rückstand mit Sprit zirka 21*g* salzsaures Rechtsecgonin. Aus absolutem Alkohol umkristallisiert, erhält man es in langgestreckten Prismen. Das freie Rechtsecgonin kristallisiert mit Methylalkohol und einigen Tropfen Wasser und schmilzt bei 257°.[2]) [*Liebermann* und *Giesel* 264°.][3])

Suspendiert man getrocknetes, salzsaures Rechtsecgonin in Methylalkohol und leitet Salzsäure ein, so löst sich dasselbe bei zunehmender Temperatur leicht auf; man leitet solange das Gas ein, bis die Flüssigkeit wieder erkaltet ist, und kocht sie alsdann noch unter

---

[1]) *A. Einhorn* und *A. Marquardt*, Ber. d. Deutsch. chem. Ges. Bd. 23. S. 468 (1890).
[2]) Ebenda, Bd. 23. S. 979 (1890).
[3]) *C. Liebermann* und *Giesel*, ebenda. Bd. 23. S. 508 (1890).

Rückfluß eine Stunde lang. Dann verdunstet man den Alkohol, löst den flüssigen Rückstand in Wasser und trägt eine ziemliche Menge kohlensaures Kali ein, um den Ester, welcher sich einer verdünnten wässerigen Lösung nur schwer entziehen läßt, schon durch zwei- oder dreimalige Extraktion mit Chloroform vollständig isolieren zu können. Man destilliert das Lösungsmittel ab und erhält den Ester sofort in ganz reinem Zustande. Aus absolutem Alkohol umkristallisiert, schmilzt der Ecgonin-methylester bei 115°. Langgestreckte Prismen.

Erhitzt man im Ölbad 2 Teile Rechtsecgoninmethylester mit 4 Teilen Benzoylchlorid $^1/_2$ Stunde auf 150—160°, so entsteht in quantitativer Ausbeute das Rechtskokain. Zur Isolierung trägt man die noch warme Reaktionsmasse in Wasser ein, läßt eine Weile stehen, entfernt abgeschiedene Benzoesäure und fällt dann mit Soda das d-Kokain, welches ein farbloses Öl darstellt, aus. Es kristallisiert erst, wenn man ein Kristallsplitterchen des Benzoylrechtsecgoninäthylesters[1]) in das Öl bringt und erstarrt dann über Nacht zu strahligen harten Kristallen, die bei 43—45° (nach *Liebermann* und *Giesel* 46 bis 47°[2]) schmelzen.

r-Kokain.

r-Kokain ist auf vollkommen synthetischem Wege von *R. Willstätter*[3]) hergestellt worden. Der Methylester des r-Ecgonins läßt sich glatt benzoylieren und so in r-Kokain überführen. Die Spaltung desselben in optische Antipoden ist bisher nicht gelungen. In Wasser ist das synthetische Kokain so gut wie unlöslich, in absolutem Alkohol und Äther auch in der Kälte äußerst leicht löslich. Es besitzt bitteren Geschmack und ruft auf der Zunge genau wie das gewöhnliche Alkaloid ein intensives pelziges Gefühl hervor. Es bewirkt ausgesprochene Anästhesie und besitzt (wie gewöhnliches Kokain) bei subkutaner Einverleibung toxische Eigenschaften.

Synthese von r-Kokain.[4])

Sie geht aus vom Tropinon, dessen Synthese auf S. 172 ff. beschrieben wurde. Der weitere Verlauf gestaltet sich folgendermaßen.

Einwirkung von Kohlensäure auf Tropinonnatrium.

Man löst mit Bariumoxyd getrocknetes Tropinon in Portionen von 5—30 *g* in einem Scheidetrichter, welcher einen mit Chlorkalziumrohr abgeschlossenen Rückflußkühler trägt, in der achtfachen Menge

---

[1]) *A. Einhorn* und *A. Marquardt*, Ber. d. Deutsch. chem. Ges. Bd. **23**. S. 979 (1890).

[2]) *C. Liebermann* und *Giesel*, ebenda. Bd. **23**. S. 508 (1890).

[3]) *R. Willstätter*, Synthesen in der Tropingruppe. Synthese von r-Kokain. Ann. d. Chem. Bd. **326**. S. 42 (1903).

[4]) *R. Willstätter* und *A. Bode*, Ann. d. Chem. Bd. **326**. S. 42 (1903).

wasserfreien Äthers, preßt ungefähr das Siebenfache der berechneten Menge Natrium in Drahtform ein und leitet sofort einen lebhaften Strom scharf getrockneter Kohlensäure in die Flüssigkeit. Alsbald beginnt das Salz, sich am Natrium als feines, weißes Pulver abzuscheiden und zu Boden zu sinken, diese Abscheidung erfolgt am raschesten in der ersten halben Stunde. Für diese Zeit umgibt man zweckmäßig den Scheidetrichter mit Eis. Nach zwei Stunden wird die Reaktion sehr träge, nach weiteren 3—4 Stunden kann man den Prozeß unterbrechen. Die Ausbeute an dem rohen, tropincarbonsauren Natrium beträgt nur etwa 120% vom angewandten Tropinon, während die Theorie 147% fordert. Das restliche Tropinon kann durch Eindampfen der ätherischen Lauge wiedergewonnen werden.

Das gebildete Salz wird im Wasserstoffstrome abgesaugt und öfters mit wasserfreiem Äther nachgewaschen. Das Produkt ist nicht ganz rein, es enthält immer etwas Alkalikarbonat und kleine Flitterchen von Natrium. An der Luft zieht das Salz ziemlich rasch Feuchtigkeit an, wenn auch lange nicht in dem Maße wie Tropinonnatrium und verwandelt sich in eine klebrige farblose Masse. In absolutem Alkohol ist es leicht, noch leichter in Wasser löslich. Verdünnte Säuren bewirken starke Kohlensäureentwicklung.

Tropinoncarbonsäure gibt in schwach salzsaurer Lösung mit Eisenchlorid die tief violettrote Farbreaktion der Azetessigester. In schwefelsaurer Lösung ist sie gegen Permanganat unbeständig.

Reduktion der Tropinoncarbonsäuren.

Das Kohlensäureeinwirkungsprodukt wird sofort nach der Isolierung rasch in einen geräumigen Erlenmeyerkolben gebracht, mit Eisstückchen und Eiswasser aufgelöst und unter sorgfältiger Kühlung mit verdünnter Salzsäure bis zur schwach sauren Reaktion versetzt. In die mit Eiswasser beständig kalt gehaltene Flüssigkeit trägt man nun Natriumamalgam — ungefähr das Doppelte der berechneten Menge — langsam in erbsengroßen Stückchen ein unter Rühren mit der Turbine und Zutropfen verdünnter Salzsäure, so daß die Reaktion der Lösung immer schwach sauer bleibt. Die Reaktion ist beendet, sobald die herausgenommene Probe nicht mehr die Rotfärbung mit Eisenchlorid zeigt.

Die vom Quecksilber abgehobene Flüssigkeit wird auf dem Wasserbade eingeengt, dann viel festes Ätznatron in ihr aufgelöst und sie oftmals, mindestens 16—20 Male, ausgeäthert, um das gebildete ψ-Tropin quantitativ zu beseitigen.

Die alkalische Flüssigkeit macht man, um sie zur Trockne abzudampfen, mit Salzsäure wieder schwach sauer unter Vermeidung eines Überschusses von Säure, welche Zersetzung bewirken würde. Der beim Eindunsten erhaltenen, scharf getrockneten Salzmasse entzieht man die Reduktionsprodukte, ein Gemenge von Oxyamidosäuren und

ihrer Chlorhydrate, durch mehrmaliges Auskochen mit absolutem Alkohol, wobei die kristallinische Substanz nur sehr schwer in Lösung geht; die eingeengte alkoholische Lösung wird schließlich mit alkoholischer Salzsäure versetzt, so daß die Gesamtmenge als salzsaures Salz vorliegt und nun durch allmählichen Zusatz von wasserfreiem Äther zuerst die sirupösen, endlich die kristallinischen Anteile der Chlorhydrate ausgefällt.

Die Salze des gebildeten r-Ecgonins und der ψ-Tropin-0-carbonsäure lassen sich durch ihre verschiedene Löslichkeit in Alkohol trennen. Das Ecgoninchlorhydrat ist bedeutend löslicher, kristallisiert in feinen Nadeln und erscheint nach der Isolierung als weiche, filzartige Masse. Wenn man auf die Gewinnung von ψ-Tropincarbonsäure verzichtet, erhält man das Ecgonin am leichtesten in reiner Form, indem man es in seinen kristallisierenden Methylester überführt;

r-Ecgoninmethylester, $C_8H_{14}ON . CO_2CH_3$. Das entwässerte salzsaure Salz wird in der fünffachen Menge trockenen Methylalkohols suspendiert; man leitet Chlorwasserstoff bis zur Sättigung ein und weiterhin noch so lange, bis die anfangs heiß gewordene Lösung wieder erkaltet ist. Nach eintägigem Stehen wird der Ester in der üblichen Weise in Freiheit gesetzt und mit Chloroform extrahiert. Er kristallisiert gut und läßt sich reinigen durch Umkristallisieren aus Essigäther, worin er sich in der Kälte ziemlich leicht, beim Sieden recht leicht löst. In Wasser und in Methylalkohol ist er sehr leicht, dagegen in Äther sehr schwer löslich. Er reagiert stark alkalisch.

Der r-Ecgoninmethylester bildet farblose Spieße und Prismen vom Schmelzpunkt 125—126°; mit der rechtsdrehenden Verbindung, welche bei 115° schmilzt, zeigt er größte Ähnlichkeit, während der Ester des gewöhnlichen Ecgonins ein ätherisches Öl darstellt.

r-Kokain. Der Ester des synthetischen Ecgonins läßt sich glatt benzoylieren sowohl nach dem von *Einhorn* und *Marquardt* angewandten Verfahren, indem man ihn mit der doppelten Menge Benzoylchlorid eine halbe Stunde auf 150—160° erhitzt, wie auch mit besonders guter Ausbeute nach folgender Methode.

Man löst den Methylester in wenig Benzol und erwärmt mit etwas mehr als der berechneten Menge Benzoesäureanhydrid unter Ausschluß von Feuchtigkeit zwei Stunden im Wasserbade am Rückflußkühler. Nach dem Abdestillieren des Lösungsmittels wird der Rückstand mit Äther und ätherischer Salzsäure versetzt und von der konsistenten Masse des Chlorhydrats die Ätherlösung, worin Benzoesäure enthalten, abgegossen. Nach dem Waschen mit Äther nimmt man das Salz mit Wasser auf, fällt die Base mit Soda aus und extrahiert sie mit Äther.

Das leicht kristallinisch erstarrende Kokain wird aus Ligroin (aus 8 Teilen bei Siedehitze) umkristallisiert, worin es in der Kälte nur wenig löslich ist; dabei bleiben schmierige Anteile ungelöst an

den Gefäßwänden haften. Aus dem Filtrat kristallisiert die neue Base in schönen, farblosen, sechsseitigen Blättchen.

In Wasser ist das Kokain so gut wie unlöslich, in absolutem Alkohol und Äther auch in der Kälte äußerst leicht löslich. Es besitzt bitteren Geschmack und bewirkt auf der Zunge genau wie das gewöhnliche Alkaloid ein intensives pelziges Gefühl.

Während l-Kokain bei 98°, d-Kokain bei 46—47° schmilzt, beginnt das synthetische Isomere nach 78° zu erweichen und schmilzt ziemlich scharf bei 80°.

Die Lösung von salzsaurem r-Kokain gibt folgende Reaktionen: Mit Bromkalium keinen Niederschlag, dagegen eine starke Fällung mit Jodkalium. Das in dünnen Blättchen kristallisierende Jodid ist sehr schwer löslich und fällt sogar aus der Lösung des Nitrats auf Zusatz von Jodkalium reichlich aus.

Die Base gibt folgende charakteristische Fällungen: Mit Quecksilberchlorid ein schwer lösliches Doppelsalz, das aus heißem Wasser in charakteristischen, verzweigten Nädelchen kristallisiert. Mit Platinchlorid einen hellziegelroten Niederschlag, welcher sich in heißem Wasser leicht löst und daraus im ersten Moment ölig, dann kristallinisch abscheidet. Mit Pikrinsäurelösung selbst in großer Verdünnung einen dichten, flockigen Niederschlag, der beim Erwärmen in der Flüssigkeit schmilzt.

Chlorhydrat. Beim Zufügen von alkoholischer Salzsäure zur alkoholischen Lösung der Base scheidet sich das Salz ab. Es ist bei Zimmertemperatur in 11—12 Teilen Wasser löslich, sehr leicht in siedendem Alkohol, schwer in kaltem. Aus der heißen alkoholischen Lösung kristallisiert es in glashellen, rhombenförmigen Tafeln und Blättchen, die scharf bei 205—205,5° u. Z. schmelzen.

α-Kokain.

α-Kokain ist mit den vorstehend beschriebenen Kokainen strukturisomer, indem es im Gegensatz zu diesen die Karboxymethyl- und Benzoylhydroxylgruppe am nämlichen Kohlenstoffatom 3 des Tropankernes gebunden enthält.

```
H₂C ——— CH ——— CH₂
 |       |       |
 |     N.CH₃    C<O.COC₆H₅
 |       |       |\COOCH₃
H₂C ——— CH ——— CH₂
```

α-Kokain

Es leitet sich ab vom α-Ecgonin und wurde von *Willstätter* aus diesem durch Esterifizierung und Benzoylierung mit Hilfe der Methoden, welche zum Aufbau des l-Kokains aus seinen Spaltungsprodukten ge-

dient haben, erhalten. Die anästhesierende Wirkung des l-Kokains fehlt diesem Isomeren völlig.

Die Darstellung geht aus vom Tropinon, dessen Gewinnung auf S. 172 dargelegt wurde.

Tropinoncyanhydrin.[1]) Zur konzentrierten wässerigen Lösung von Tropinonchlorhydrat läßt man die berechnete Menge Cyankalium, ebenfalls in konzentrierter wässeriger Lösung, unter Kühlung und Umrühren eintropfen. Sofort zeigt die Flüssigkeit stark alkalische Reaktion und es scheidet sich das Nitril kristallinisch aus, so daß die Masse rasch zu einem dicken Brei erstarrt. Nach kurzem Stehen wird das Reaktionsprodukt abgesaugt, mit kaltem Wasser gewaschen und im Vakuum getrocknet.

Das Tropinoncyanhydrin wird bei längerer Berührung mit feuchter Luft wieder in Blausäure und Tropinon zerlegt. Aus Essigäther läßt es sich gut umkristallisieren und wird in langen, farblosen, glänzenden Prismen erhalten, die scharf bei 145° schmelzen unter Zerfall in Tropinon und Cyanwasserstoff.

Überführung des Tropinoncyanhydrins in den α-Ecgonin-methylester.

Tropinoncyanhydrin wird in der achtfachen Menge 33%iger Salzsäure unter Eiskühlung gelöst und die Flüssigkeit nach eintägigem Stehen in der Kälte auf dem Wasserbade zur Trockne verdampft. Das zurückbleibende Gemenge von α-Ecgoninchlorhydrat und Chlorammonium übergießt man im Kolben mit der zehnfachen Quantität wasserfreien Methylalkohols und leitet durch die Flüssigkeit unter Erwärmen am Rückflußkühler auf dem Wasserbad eine Stunde lang einen kräftigen Strom Chlorwasserstoff. Wiederum wird die Flüssigkeit nach 24stündigem Stehen eingedunstet, der hinterbleibende Sirup mit wenig Wasser aufgenommen und die wässerige Lösung unter sorgfältiger Kühlung mit Kaliumkarbonat gesättigt. Der entstandene α-Ecgoninmethylester läßt sich nun durch wiederholtes Ausäthern gewinnen (80—90% der Theorie).

Aus der mit Kaliumkarbonat getrockneten, konzentrierten ätherischen Lösung kristallisiert beim Abkühlen die Hauptmenge des Methylesters in langen, harten, farblosen Prismen und Nadeln, während ein kleiner Rest beim Eindunsten des Filtrats als bald kristallinisch erstarrendes Öl zurückbleibt. Durch Umkristallisieren aus Azeton oder Essigäther, worin er in der Wärme sehr leicht, kalt schwer löslich ist, erhält man den α-Ecgoninmethylester leicht völlig rein in Bündeln prächtiger farbloser Prismen vom Schmelzpunkt 114°.

[1]) *R. Willstätter,* Ber. d. Deutsch. chem. Ges. Bd. **29**. S. 1575 (1896).
[2]) *R. Willstätter,* ebenda. Bd. **29**. S. 2216 (1896).

α-Kokain. Die Benzoylierung des α-Ecgoninmethylesters läßt sich mit Hilfe von Benzoylchlorid in Benzollösung durch 4stündiges Erwärmen auf dem Wasserbade am Rückflußkühler ausführen; das Chlorhydrat des α-Kokains scheidet sich hiebei als Öl ab. Man fügt dann zur Flüssigkeit Wasser hinzu und hebt die Benzolschicht ab; die wässerige Chlorhydratlösung wird noch mit Äther durchgeschüttelt, dann mit Soda alkalisch gemacht. Das künstliche Alkaloid scheidet sich nun milchig ab und wird in Äther aufgenommen; die ätherische Lösung wäscht man wiederholt mit Wasser aus, sie hinterläßt beim Eindampfen das α-Kokain als farbloses Öl, welches rasch zu einer harten Kristallmasse erstarrt.

Zur völligen Reinigung aus Ligroin umkristallisiert (kalt schwer löslich), erhält man prächtig ausgebildete, zentimeterlange, wasserklare und glasglänzende Kristalle, gewöhnlich in vier- und sechsseitigen Prismen mit rhombenförmigen Endflächen. Schmelzpunkt scharf bei 87 bis 88°.

α-Kokain ist in kaltem Wasser fast unlöslich, in heißem sehr schwer, in den anderen organischen Solventien sehr leicht.

Eine beim Kokain beobachtete Eigentümlichkeit findet sich auch bei dem künstlichen Isomeren. Die salzsaure Lösung der Base wird durch Soda oder Ammoniak milchig gefällt; fügt man dann rasch Wasser oder wässeriges Ammoniak hinzu, so entsteht eine klare Lösung, aus der nach kurzem Stehen ein Teil des α-Kokains in äußerst feinen, glänzenden Kristallnadeln sich ausscheidet.

α-Kokain besitzt anhaltend bitteren Geschmack, zeigt aber nicht (auch nicht in Form seiner Salze) die betäubende Wirkung auf die Zungennerven, wie sie dem Kokain zukommt.

Cinnamylkokaine.

Cinnamylecgoninmethylester:

```
H₂C ——— CH ——— CH.COOCH₃
 |       |       |
 |      N.CH₃   CH.O.CO.CH:CH.C₆H₅
 |       |       |
H₂C ——— CH ——— CH₂
```

Das l-Cinnamylkokain findet sich in fast allen Kokavarietäten, besonders in der von Java. Es wurde von *Giesel*[1]) im Rohkokain nachgewiesen, von *Liebermann*[2]) untersucht und aus dem l-Ecgonin dargestellt durch Einwirkung von Zimtsäureanhydrid und darauf-

[1]) *Giesel*, Ber. d. Deutsch. chem. Ges. Bd. 22. S. 2661 (1889).
[2]) *Liebermann*, Ann. d. Chem. Bd. 241. S. 3373 (1888).

folgende Esterifizierung des Cinnamylderivates mit Methylalkohol und Salzsäure. Es kristallisiert aus der heißen Benzol-Ligroinlösung in Nadeln, die bei 121° schmelzen.

Darstellung von Cinnamylkokain.[1])

Cinnamylecgonin, $C_9H_{17}(C_9H_7O)NO_3$. Nach dem Erhitzen der Mischung von Ecgonin (1 Molekül), Wasser (etwa dem halben Gewicht von Ecgonin) und Zimtsäureanhydrid (etwas mehr als 1 Molekül allmählich zugesetzt) im Wasserbade und nachdem dieselbe noch über Nacht gestanden hat, wird sie mit ihrem 6—8fachen Gewicht Wasser angerieben, von unverändertem Zimtsäureanhydrid und gebildeter Zimtsäure abfiltriert und dann mit Äther erschöpft, um alle Zimtsäure zu entfernen. Die wässerige Lösung wird eingedampft und erstarrt bald zu einem Haufwerk schöner Nadeln von Cinnamylecgonin, die viel schwerer löslich als Ecgonin sind und sich schon äußerlich leicht von dem letzteren unterscheiden lassen. Die Mutterlaugen geben beim Eindampfen noch eine zweite Kristallisation von Cinnamylecgonin. Ausbeute zirka 60%.

Das Cinnamylecgonin ist in Alkohol leicht löslich, durch Äther wird es gefällt. Beim Zusatz nicht zu großer Mengen Äther zur alkoholischen Lösung kristallisiert es in schönen, glasglänzenden, spieß- und halmartigen Nadeln. Sie schmelzen bei 216° u. Z. Von verdünnter Permanganatlösung wird es schon in der Kälte augenblicklich unter Auftreten von Bittermandelölgeruch reduziert. (Unterschied von Benzoylecgonin.)

Cinnamylkokain, $C_9H_{13}(C_9H_7O)(CH_3)NO_3$, wird durch Einleiten von Salzsäuregas in die konzentrierte methylalkoholische Lösung von Cinnamylecgonin bereitet. Die Lösung wird ohne zu erhitzen 24 Stunden verschlossen stehen gelassen, dann Salzsäuregas und Methylalkohol im Luftstrom zum Teil verjagt, mit Wasser verdünnt und ausgeäthert und mit kohlensaurem Natron übersättigt. Das Cinnamylkokain scheidet sich dabei zuerst in feinen Öltröpfchen milchig aus, erstarrt aber bald kristallinisch. Die von dieser Fällung abfiltrierte Flüssigkeit gibt beim Schütteln mit Äther noch kleine Mengen Cinnamylkokain ab. Ausbeute etwa 50% der Theorie.

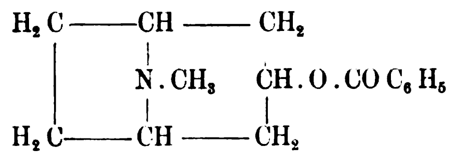
Cinnamylkokain ist in Wasser fast unlöslich, in Alkohol löst es sich gut. Aus einer Mischung von Benzol und Ligroin wird es beim Verdunsten in meßbaren Kristallen erhalten. Schmelzpunkt bei 121°.

Aus der angesäuerten alkoholischen Lösung fällt das salzsaure Cinnamylkokainplatinchlorid sogleich in mikroskopischen Nädelchen aus, die bei 217° schmelzen.

---

[1]) *C. Liebermann,* Ber. d. Deutsch. chem. Ges. Bd. 21. S. 3372 (1888).
[2]) *Anschütz,* Ann. d. Chem. Bd. 226. S. 12.

Tropakokain, Benzoyl-ψ-tropein.



Das Tropakokain, welches 1891 von *Giesel* in einer auf Java kultivierten Kokapflanze aufgefunden und dann von *Liebermann*[1]) näher untersucht wurde, ist der Ester von dem im vorhergehenden behandelten ψ-Tropin mit Benzoesäure. Es geht dies daraus hervor, daß es beim Erhitzen mit Salzsäure in ψ-Tropin und Benzoesäure gespalten wird. Da es sich nach *Liebermann* aus diesen Bestandteilen leicht zusammensetzen läßt, so ist es auf vollkommen synthetischem Wege zugänglich. Auch folgt aus den Arbeiten von *Willstätter* über die Umwandlung von ψ-Tropin in Tropin, daß sich das Tropakokain in Atropin überführen läßt. Das bestätigt die auch durch andere Tatsachen ermittelten nahen Beziehungen der Solanaceen zu den Kokaalkaloiden.

Aufbau des Tropakokains aus seinen Spaltungsprodukten.[2]) 1 Molekül (3 *g*) ψ-Tropin wird mit seinem halben Gewicht (1,5 *g*) Wasser und etwa $1^1/_4$ Molekül Benzoesäureanhydrid im Kölbchen auf dem Sandbade $1^1/_4$ Stunde in der Nähe des Siedepunkts der Mischung gehalten. Hierauf wird mit etwas Wasser verdünnt, mit Salzsäure übersättigt und vorhandenes Benzoesäureanhydrid und Benzoesäure durch Ausäthern entfernt. Aus der wässerigen Lösung wird der Äther mittelst Luftstroms verjagt und mit Natriumcarbonat alkalisch gemacht. Sofort fällt das Benzoyltropein milchig aus und erstarrt nicht zu Kristallen. Die freie Base wird nun mit Äther ausgeschüttelt. Beim Abdampfen der ätherischen Lösung auf dem Wasserbade verbleibt die Base als Öl, welches aber nach Verdunsten des mit übergegangenen Wassers (kurzes Verweilen auf dem Wasserbade) beim Erkalten alsbald strahlig kristallinisch erstarrt. Schmelzpunkt 49°. Die alkoholische Lösung reagiert stark alkalisch. Sie ist äußerst leicht in Alkohol, Äther, Chloroform, Benzol und Ligroin löslich. Die Base ist optisch inaktiv.

Alkaloide der Lupinenarten.

Spartein und Lupinin.

Das Spartein $C_{15}H_{26}N_2$ wurde im Jahre 1851 von *Stenhouse* im Besenginster entdeckt. Um dasselbe darzustellen, werden die Pflanzenteile mit schwefelsäurehaltigem Wasser ausgezogen, die Lösung kon-

[1]) *Liebermann*, Ber. d. Deutsch. chem. Ges. Bd. **24**. S. 374, 2336, 2857 (1891); Bd. **25**. S. 927 (1892).

[2]) *C. Liebermann*, Ber. d. Deutsch. chem. Ges. Bd. **24**. S. 2336 (1891).

zentriert und mit Natronlauge destilliert. Das Destillat wird mit überschüssiger Salzsäure eingedampft und der Rückstand mit festem Kali destilliert. Das übergegangene Öl wird durch Erhitzen mit Natrium von den letzten Spuren Wasser befreit und dann im Wasserstoffstrom destilliert. 75 *kg* Pflanze liefern zirka 22 cm^3 Spartein.

Es ist ein farbloses Öl, das bei 311—311,5° (723 *mm*) oder bei 180—181° (20 *mm*) siedet. Das Drehungsvermögen in alkoholischer Lösung ist $[\alpha]_D = -14,6^0$. Die Lösungen des stark narkotisch wirkenden Alkaloids reagieren deutlich alkalisch. In seinen toxischen Wirkungen nähert es sich teils dem Coniin, teils dem Nikotin.

Die Konstitution des Sparteins steht noch keineswegs fest, es scheint aber, daß es den Pyrrolidinkern enthält.

Bei einer Untersuchung über die Ursache der Lupinenkrankheit der Schafe isolierte *G. Liebscher* aus dem Samen der gelben Lupine zwei Alkaloide: das sauerstoffhaltige kristallisierende Lupinin und das sauerstofffreie flüssige Lupinidin. Letzteres erwies sich bei näherer Untersuchung durch *Willstätter* und *Marx*[1]) als identisch mit Spartein.

Unsere Kenntnis von dem Alkaloidgehalt der verschiedenen Lupinenarten, den *E. Schmidt*[2]) und seine Schüler gründlich untersucht haben, ist hierdurch wesentlich vereinfacht und geklärt. Es kommen vor:

1. Lupinin, $C_{10}H_{19}ON$, in Lupinus luteus und Lupinus niger.
2. Spartein, $C_{15}H_{26}N_2$, in Lupinus luteus, Lupinus niger.
3. Lupanin, $C_{15}H_{24}ON_2$, und zwar in razemischer und linksdrehender Form, in Lupinus albus, Lupinus angustifolius, Lupinus perennis.

Die Auffindung des Sparteins in der gelben Lupine bietet auch praktisches Interesse im Hinblick auf die Lupinenkrankheit der Schafe, deren Ursachen noch nicht genügend aufgeklärt worden sind.

Zur Verarbeitung auf die Alkaloide extrahiert man die Lupinenkörner mit salzsäurehaltigem Alkohol (95% mit 1%iger HCl). Nach dem Abdestillieren der Hauptmenge des Alkohols wird von Fett und anderen unlöslichen Substanzen abfiltriert, das Filtrat mit Natriumhydroxyd neutralisiert und zur Sirupkonsistenz eingedampft. Nach abermaligem Filtrieren wird der gelbbraune Extrakt mit Natronlauge stark alkalisch gemacht und ausgeäthert. Die alkaloidhaltigen, von Äther befreiten Extrakte werden mit Salzsäure und konzentrierter Quecksilberchloridlösung versetzt, so lange ein Niederschlag entsteht. Hierdurch wird das Spartein ausgefällt. Man filtriert das Quecksilberdoppelsalz ab, fällt im Filtrat das Quecksilber mittelst Schwefelwasserstoff und dampft das Filtrat, welches das salzsaure Lupin enthält, zur Trockne. Im Abdampfrückstand wird die Base mit Natronlauge

[1]) *Willstätter* und *Marx*, Ber. d. Deutsch. chem. Ges. Bd. **37**. S. 2351 (1904).

[2]) *E. Schmidt* und Mitarbeiter, Arch. d. Pharm. Bd. **235**. S. 192 (1897); Bd. **242**. S. 409 (1904). — *Bergh*, ebenda. S. 416. — Man vergleiche auch *E. Schulze*, Zeitschr. f. physiol. Chem. Bd. **41**. S. 474 (1904).

in Freiheit gesetzt und mit Äther gesammelt. Durch Umkristallisieren aus Petroläther erhält man das Lupinin in weißen Kristallen, die bei 67—68° schmelzen. Im Wasserstoffstrome erhitzt, siedet die Base bei 255—257°. Sie hat einen angenehm fruchtartigen Geruch und intensiv bitteren Geschmack.

Nachweis des Sparteins.[1])

Man löst einige Zentigramm Sparteinsulfat in möglichst wenig Wasser, macht mit Natronlauge schwach alkalisch, schüttelt mit 10 *cm*³ Äther durch und gießt die ätherische Schicht vorsichtig in ein trockenes Reagensglas ab. Die ätherische Flüssigkeit versetzt man mit 1—2 *cg* trockenem Schwefel, schüttelt 1 Minute lang kräftig und leitet in die Flüssigkeit Schwefelwasserstoff ein. Es bildet sich sofort ein lebhaft rot gefärbter, voluminöser Niederschlag, der auf Zusatz von Wasser wieder verschwindet. 0,01 *g* Sparteinsulfat genügt für diese Reaktion. Coniin bildet unter den gleichen Bedingungen eine orangegelbe Trübung, Atropin einen gelben Niederschlag.

Silicowolframat des Sparteins[2]): Silicowolframsäure ruft noch in einer neutralen Lösung von Sparteinsulfat 1:50.000 und in einer mit 1% Chlorwasserstoff angesäuerten Lösung 1:500.000 eine deutliche Trübung hervor. Das Sparteinsilicowolframat ist ein weißer, amorpher Körper, welcher bei 30° die Zusammensetzung

$$SiO_2 . 12WO_3 . 2H_2O . 2C_{15}H_{26}N_2 + 7H_2O,$$

bei 120° die Zusammensetzung

$$SiO_2 . 12WO_3 . 2H_2O . 2C_{15}H_{26}N_2 + H_2O$$

besitzt.

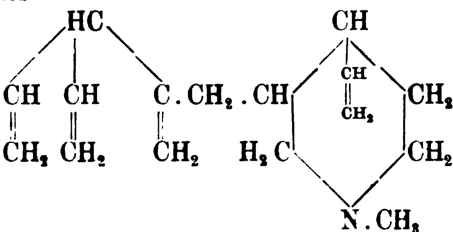
Das Sparteinsilicowolframat eignet sich sehr gut zur quantitativen Bestimmung des Alkaloids.

Anwendung der *Hofmann*schen Reaktion auf Spartein, Methylhemisparteilen.[3])

Die Zersetzung der quaternären Ammoniumhydrate des Sparteins erfolgt im Vakuum bei Temperaturen unterhalb 100°. Das entstehende rohe Methylspartein zeigt $[\alpha]_D = -25° 2'$ in alkoholischer Lösung und wird bei der Einwirkung von Methyljodid nur zu 60% methyliert. Die wässerige Lösung des von der nicht methylierten Fraktion befreiten Jodmethylates liefert alsdann bei der Zersetzung durch Erhitzen ein rohes Dimethylspartein vom $[\alpha]_D = + 0° 61'$, welches bei der Behandlung mit überschüssigem Jodmethyl das Dijodmethylat $C_{15}H_{24}(CH_3)_2N_2(CH_3J)_2 . H_2O$ liefert. Dieses durch Kristallisation gereinigte Dijodmethylat geht bei der Einwirkung von

[1]) *A. Yorissen*, Journ. Pharm. et Chim. [7.] T. **4**. p. 251 (1911).
[2]) *M. Javillier*, Bull. d. Sciences Pharm. T. **17**. p. 315 (1910).
[3]) *Ch. Moureu* und *A. Valeur*, Compt. rend. T. **145**. p. 815 (1907).

2 Molekülen feuchtem Silberoxyd in das Tetramethyl-sparteiniumdihydrat, $C_{15}H_{24}(CH_3)_2N_2(CH_3OH)_2$, über, welches seinerseits bei der Zersetzung das Methylhemisparteilen, $C_{16}H_{25}N$, liefert. Es ist eine farblose Flüssigkeit vom Siedepunkt 160—161° bei 16 *mm* und $[\alpha]_D = +156^\circ 5'$ (in alkoholischer Lösung). Dieses Methylhemisparteilen ist am Stickstoff methyliert und besitzt vier Doppelbindungen gemäß der Formel



Es ist hieraus zu schließen, daß bei der *Hofmann*schen Reaktion der Abbau des Sparteins viel weitgehender ist, als anzunehmen war. Vermutlich werden davon 5 Piperidinkerne des Sparteins betroffen.

Abbau des Sparteins zu einem Kohlenwasserstoff $C_{15}H_{20}$.[1])

Das Methylhemisparteilen liefert bei der Behandlung mit Jodmethyl ein wahrscheinlich aus mindestens 2 Isomeren bestehendes Jodmethylat, $C_{15}H_{22}N.CH_3.CH_3I$, welches unter der Einwirkung von feuchtem Silberoxyd in die entsprechende quartäre Ammoniumbase übergeht. Letztere liefert im Vakuum bei einer 70° nicht übersteigenden Temperatur Dimethylhemisparteilen, $C_{15}H_{21}N(CH_3)_2$, optisch-inaktive Flüssigkeit, Siedepunkt bei 27,5 *mm* 201—202°. Letzteres vereinigt sich mit Jodmethyl zu einem anscheinend einheitlichen, optisch-inaktiven Jodmethylat. Die entsprechende freie Ammoniumbase zerfällt im Vakuum bei 75° in Trimethylamin und Sparteilen, $C_{15}H_{20}$, farblose, geruchlose Flüssigkeit, Siedepunkt bei 18 *mm* 157—159°, optisch-inaktiv, Molekular-Refraktion 69, 39, absorbiert energisch Brom.

Das Spartein besitzt also eine saure Struktur; das Sparteilen entsteht aus ihm durch Austritt von 2 Molekülen Ammoniak. Bei der Oxydation mit Kaliumpermanagat in neutraler Lösung liefert das Sparteilen u. a. Ameisensäure und eine in kaltem Wasser schwer lösliche Säure, $C_{10}H_{10}O_5$, vom Schmelzpunkt 300—305° unter Zersetzung.

Zwei isomere Methylsparteine.[2])

Das durch Zersetzung des α-Methylsparteiniumhydrats erhältliche rohe Methylspartein, $[\alpha]_D$ = ca. —25°, scheint zu 10% aus Spartein

[1]) *Ch. Moureu* und *A. Valeur*, Compt. rend. T. **154**. p. 827 (1912).
[2]) *Ch. Moureu* und *A. Valeur*, Compt. rend. T. **145**. p. 929 (1907).

und zu 90% aus einem Gemisch von α- und β-Methylspartein zu bestehen. Unterwirft man dieses Produkt der Einwirkung von Jodmethyl in methylalkoholischer Lösung, so entziehen sich etwa 30% der Methylierung, diese Fraktion besteht aus reinem α-Methylspartein. Wird das rohe Methylspartein auf dem Wasserbade mit einem geringen Überschuß an n-Schwefelsäure erhitzt, so isomerisiert sich nur das Sulfat des α-Methylsparteins in Sulfomethylat; durch Fraktionieren der Monojodhydrate der nicht isomerisierten Basen läßt sich das β-Methylspartein in reiner Form gewinnen.

α-Methylspartein, $C_{15}H_{25}-N_2(CH_3)$, Kristalle, Schmelzpunkt 30—31°, Siedepunkt bei 11*mm* 178—179° (korr.), leicht löslich in Alkohol und Äther, schwer löslich in absolutem Holzgeist, $[\alpha]_D =$ —55° 4′ in absolut alkoholischer Lösung, ziemlich luftbeständig, Geruch sehr schwach. — β-Methylspartein, $C_{15}H_{25}-N_2(CH_3)$, farblose Flüssigkeit von lauchartigem Geruch, Siedepunkt bei 6,5*mm* 181—183° (korr.), $[\alpha]_D$ in absolut alkoholischer Lösung $= +9° 9'$, weniger luftbeständig als das α-Isomere.

Das α- und β-Methylspartein sind ungesättigte Basen, die Kaliumpermanganat in saurer Lösung bei 0° energisch reduzieren. Beide sind am Stickstoff methyliert. Nur das α-Methylspartein vermag sich unter gewissen Bedingungen in gesättigte Verbindungen zu isomerisieren.

Wechselseitige Umwandlung von α-Methylspartein und Isospartein in einander.[1])

Wird das α-Methylsparteindijodhydrat $C_{15}H_{25}(CH_3)N_2 . 2HJ$ mit der doppelten Gewichtsmenge Wasser im Rohr auf 125° erhitzt und das Reaktionsprodukt mit Natronlauge zersetzt, so erhält man neben α-Methylspartein das Isosparteinjodmethylat, $C_{15}H_{26}N_2 . CH_3J$, Kristalle aus Wasser, löslich in Chloroform, schwer löslich in kaltem Wasser, $[\alpha]_D = -16° 8'$. Das gleiche Produkt entsteht in geringer Menge durch einfaches Zersetzen des α-Methylsparteindijodhydrats mittelst Alkali, am einfachsten aber durch Erhitzen von α-Methylspartein mit einem geringen Überschuß von n-Schwefelsäure auf dem Wasserbade.

Zur Darstellung des Isosparteins selbst erhitzt man das Jodhydrat des Isosparteinjodmethylats oder des α-Methylsparteindijodhydrats auf 220—225° bzw. 225—230° und zieht das Reaktionsprodukt mit siedendem Wasser aus; beim Erkalten kristallisiert das Jodhydrat des Isosparteins aus. Das Isospartein $C_{15}H_{26}N_2$ ist, frisch destilliert, ein farbloses, völlig oder fast völlig geruchloses Öl, welches sich aber im Laufe einiger Tage trübt und alsdann einen spermaartigen Geruch annimmt, Siedepunkt bei 16,5*mm* Druck 177,5—179° (korr.), unlöslich in Wasser, leicht löslich in Alko-

[1]) *Ch. Moureu* und *A. Valeur*, Compt. rend. T. 145. p. 1184 (1907).

hol, Äther, Benzol, Petroläther, $[\alpha]_D = -25^0$ (in 10%iger absolutalkoholischer Lösung), $D\frac{17}{4} = 1{,}02793$, $n\frac{17}{D} = 1{,}53319$. Das Isospartein ist wie das Spartein eine gesättigte ditertiäre Base, die am Stickstoff nicht methyliert ist.

Gewisse Salze des α-Methylsparteins isomerisieren sich unter dem Einfluß der Hitze in Isosparteinderivate.[1]) Diese Umwandlung vollzieht sich unter Bedingungen, die derjenigen des N-Dimethylpiperidins in Dimethylpyrrolidin analog sind, so daß daraus geschlossen werden kann, daß das Spartein einen Piperidin-, das Isospartein einen Pyrrolidinkern enthält. Die Isomerisierung bildet somit einen Beweis für die Gegenwart von wenigstens einem Piperidinkern im Spartein.

Die Zersetzung des α-Methylsparteiniumhydrats in α- und β-Methylspartein kann sich in folgender Weise vollziehen:

```
             CH                                   CH
           / | \                                 / | \
    CH2   CH2    CH.C8H14NCH3          CH2   CH       CH.C8H14N
     |     |       |            -->     |    ||         |
    CH2   CH2    CH2                   CH2   CH2      CH2
       \   |   /                          \         /
        N.CH3 OH                            N.CH3

                               CH
                             / | \
                      CH2   CH2    CH.C8H14N
          oder         |     |     ||
                      CH2   CH2    CH2
                         \   |
                           N.CH3
```

Oxydation des Sparteins mit Kaliumpermanganat.[2])

Bei der Oxydation von Spartein mit Kaliumpermanganat in schwefelsaurer Lösung wurde als Hauptprodukt Oxalsäure gefunden neben Ammoniak und kleinen Mengen unveränderten Sparteins und einer Base, deren Pikrat bei 168—169° schmilzt. Eine andere Säure, die durch Fällbarkeit mit Kupferacetat als Pyridinderivat sich kennzeichnet, konnte nicht gefunden werden. Die Oxydation in phosphorsaurer Lösung verläuft sehr träge (1 Woche). Nach Abfiltrieren des Braunsteins wird die Phosphorsäure mit Magnesiamixtur gefällt, der Rückstand nach dem Ansäuern mit Salzsäure mit Äther ausgeschüttelt. Es hinterbleibt eine stark saure, gelbliche Kristallmasse, schwer löslich in kaltem Wasser, leicht löslich in siedendem Wasser, woraus sie in

[1]) *A. Valeur,* Bull. Soc. Chim. [4.] T. 5. p. 31 (1909).

[2]) *A. Germain,* Gazz. chim. Ital. Vol. 42. p. 447; Boll. Chim. Farm. Vol. 51. p. 111. (1912).

büschelartig gruppierten Nädelchen kristallisiert. Die Verbindung enthält keinen Stickstoff, Schmelzpunkt 182°, sublimiert teilweise in langen Nadeln. Schmelzpunkt des Sublimats 105—110°. Die Verbindung wurde identifiziert als Bernsteinsäure $C_4H_6O_4$, das Sublimat ist ihr Anhydrid.

Die Bildung von Bernsteinsäure bei gemäßigter Oxydation von Spartein bei gewöhnlicher Temperatur fordert für die Konstitution eine Kette von 4-C-Atomen. Dieser Forderung entspricht die aufgestellte Formel I von *Moureu* und *Valeur* nicht. Da die beiden gleichen Piperidinkerne bei der Oxydation keine Kette mit 4-C-Atomen bilden können, so folgert *A. Germain*, daß sie nur ein Brücken-C-Atom enthalten. Es ergibt sich daher für Spartein mit aller Wahrscheinlichkeit die Konstitution II

I.

CH CH
H_2C CH_2 CH_2 H_2C CH_2 CH_2
H_2C CH_2 $CH.CH_2.CH$ CH_2 CH_2
N N

II.

CH CH
H_2C CH_2 H_2C CH_2
CH_2 CH_2 CH_2
H_2C $CH.CH_2.CH_2.CH$ CH_2
N N

oder ein Homologes derselben, da Formel II CH_2 weniger enthält wie die Bruttoformel $C_{15}H_{26}N_2$. Für die Annahme der Formel II spricht die große Ähnlichkeit des Verlaufs der Oxydation mit der des Coniins, welches dabei n-Buttersäure bildet.

Cytisin, $C_{11}H_{14}N_2O$.

Es muß noch die Frage offen gelassen werden, ob die Formel von *Freund*[1]) (II) oder *Ewins* (I) vorzuziehen ist.

CH_3 — N NH N NH

I. II.

[1]) *M. Freund* und *R. Gauff*, Arch. d. Pharm. Bd. 256. S. 33 (1918).

Cytisin findet sich besonders in den reifen Samen von Goldregen (Cytisus laburnum L.) und anderen Cytisusarten, in geringer Menge auch in den unreifen Schoten und Blüten und in der Rinde, in sehr geringer Menge auch in den Blättern von C. laburnum.

Darstellung: Die gröblich gepulverten Samen von Cytisus laburnum werden mit 60%igem Alkohol, welcher mit Essigsäure angesäuert ist, extrahiert, der Alkohol abdestilliert und das Extrakt nach Fällen der Farbstoffe durch Bleiazetat mit Kalilauge alkalisch gemacht und mit Chloroform ausgeschüttelt.[1]) Die Ausbeute an Alkaloid beträgt 1,5%. *Buchka* und *Magelhaës* [2]) erhielten eine Ausbeute von zirka 3% durch Ausziehen der gemahlenen Cytisinsamen mit verdünnter Salzsäure und Extrahieren der durch Eindampfen konzentrierten und alkalisch gemachten Lösung mit Chloroform. Das Alkaloid bleibt beim Verdunsten des Chloroforms als ein beim Erkalten schnell kristallinisch erstarrendes Öl zurück.

	Schmelzpunkt	Aussehen	Löslichkeit		
			leicht	ziemlich leicht	sehr schwer löslich
Cytisin	152 bis 153°	aus Ligorin in großen, wasserklaren Kristallen	Wasser, Alkohol, Benzol, Chloroform	Äther, Amylalkohol, Aceton	kaltem Ligroin, Schwefelkohlenstoff, Tetrachlorkohlenstoff
Cytisinchloraurat . . .	212 bis 213°	rotbraune Nadeln	—	—	—
Acethylverbindung . . .	208°	—	—	—	—
Nitrosoverbindung . . .	174°	—	—	—	—

Cytisin ist optisch inaktiv, und zwar zeigt eine 1,99%ige Lösung bei 17° die Drehung $[\alpha]_D = -119^\circ 57'$. Eine 1,985%ige Lösung des Nitrates zeigt bei 17° $[\alpha]_D = -82^\circ 37'$.

Das Cytisin wirkt brechenerregend und ist stark giftig. Bei subkutaner Anwendung genügen einige Dezigramme, um einen großen Hund, und einige Zentigramme, um eine Katze zu töten. Der Tod erfolgt asphyktisch und kann durch künstliche Respiration verhütet werden.

Nachweis: Ein empfindliches Reagens auf Cytisin ist Kaliumwismutjodid, welches damit einen braunroten Niederschlag liefert. Mit Ferrichlorid gibt die Base eine blutrote Färbung, die beim Verdünnen der Flüssigkeit mit Wasser oder beim Ansäuern wieder verschwindet. Bei Zusatz einiger Tropfen Wasserstoffsuperoxyd zur blutrot gefärbten

[1]) *Partheil*, Ber. d. Deutsch. chem. Ges. Bd. 24. S. 634 (1894).
[2]) *Buchka* und *Magelhaës*, Ber. d. Deutsch. chem. Ges. Bd. 24. S. 255 (1894).

Lösung verschwindet die Farbe ebenfalls, beim Erwärmen auf dem Wasserbade wird die farblose Lösung blau.

Abbau: Cytisin ist eine zweisäuerige Base, die sich sowohl mit einem wie mit zwei Molekülen einer einbasischen Säure zu gut kristallisierenden Salzen verbindet. Eines der beiden Stickstoffatome ist in sekundärer Bindung, denn das Cytisin liefert eine Acetylverbindung $C_{11}H_{14}N_2(C_2H_3O)O$ sowie eine Nitrosoverbindung, $C_{11}H_{14}N_2(NO)O$.

Durch Destillation mit Natronkalk liefert Cytisin Pyrrol resp. Pyrrolhomologe sowie Pyridinbasen. Auch beim Erwärmen mit Zinkstaub entstehen Pyrrole und Pyridin. Daraus ist zu schließen, daß Cytisin wahrscheinlich einen Pyrrol- und einen Pyridinkern enthält.

Synthese des Cytisolins.

Von den wenigen gut charakterisierten Abbauprodukten des Cytisins ist wohl das wichtigste das von *Freund* erhaltene Cytisolin $C_{11}H_{11}ON$. Er bekam diesen Körper neben flüssigen Kohlenwasserstoffen und einer Base $C_{11}H_{15}N$, die er β-Cytisolin nannte, bei der Einwirkung von Jodwasserstoffsäure und rotem Phosphor auf Cytisin bei 230°. Durch Reduktion mit Natrium und Alkohol verwandelte er das Cytisolin in eine von β-Cytisolin verschiedene Base $C_{11}H_{15}N$, das α-Cytisolidin.

Wie *E. Späth* [1]) nachwies, kommt dem Cytisolin die Konstitution eines 2-Oxy-6, 8-dimethylchinolins

H_3C

—OH

N

CH_3

zu.

Die Synthese gelang auf folgendem Wege.[2]) An 6,8-Dimethylchinolin, das nach der Synthese von *Skraup* [3]) erhalten worden war, wurde Dimethylsulfat angelagert und das Additionsprodukt durch Einwirkung von Ferricyankalium und Kalilauge analog den Versuchen von *O. Fischer* [4]) in das 2-Keto-1,6, 8-Trimethyl-1,2-Dihydrochinolin umgewandelt. Dieser Körper setzt sich beim Erhitzen mit Phosphorpentachlorid auf 130° unter Abspaltung von Chlormethyl zu 2-Chlor-6,8-Dime-

[1]) *E. Späth,* Monatsh. f. Chem. Bd. **40**, S. 710 (1919).

[2]) *E. Späth,* Monatsh. f. Chem. Bd. **40**. S. 793 (1919).

[3]) *S. Krauß,* Monatsh. f. Chem. Bd. **1**. S. 370 (1880).

[4]) *O. Fischer,* Ber. d. Deutsch. chem. Ges. Bd. 31. S. 611 (1898). *P. Friedländer* und *Ostermaier,* ebenda. Bd. **15**. S. 335 (1882).

thylchinolin um, welches beim Erhitzen mit Wasser das Chloratom gegen die Hydroxylgruppe austauscht. Noch leichter gelingt dieser Ersatz durch Erwärmen von 2-Chlor-6,8-Dimethylchinolin mit Natriummethylat auf 100°, worauf das glatt entstehende 2-Methoxy-6,8-Dimethylchinolin entweder durch Erhitzen mit Salzsäure im Rohr oder auch durch Erwärmen des mit Salzsäure eingedampften Äthers im Wasserbade in 2-Oxy-6,8-Dimethylchinolin übergeführt wird.

Das Cytisolin erwies sich mit diesem Körper identisch und hat demnach obige Konstitution.

Diazomethan führt sowohl das Cytisolin als auch den synthetischen Körper in das gleiche 2-Methoxy-6,8-Dimethylchinolin über. Beide Verbindungen geben beim Erhitzen mit Natrium und Alkohol Tetrahydro-6,8-Dimethylchinolin.

2-Oxy-6,8-Dimethylchinolin wird durch Erwärmen mit Chromsäure zu der von *Freund* in gleicher Weise aus Cytisolin gewonnenen Cytisolinsäure oxydiert.

Zur Durchführung der Versuche wird eine größere Menge 6,8-Dimethylchinolin nach der Synthese von *Skraup*[1]) dargestellt und als ein schwach gelblich gefärbtes, bei 747 *mm* und 264—266° siedendes Öl erhalten.

Das aus 15 *g* 6,8-Dimethylchinolin und 13 *g* frisch destilliertem Dimethylsulfat erhaltene Additionsprodukt wird ähnlich dem Verfahren von *O. Fischer* in das N-Methyl-2-Chinolon verwandelt. Das Anlagerungsprodukt wird in 70 cm^3 Wasser gelöst und mit einer Mischung von 40 *g* Natriumhydroxyd in 80 cm^3 Wasser und 70 *g* Ferricyankalium in 200 cm^3 Wasser versetzt. Das Reaktionsgemisch wird mehrmals mit Äther ausgeschüttelt. Die vereinigten ätherischen Lösungen geben beim Abdestillieren ein Öl, welches beim Destillieren im Vakuum neben einem Vorlauf von etwas 6,8-Dimethylchinolin als Hauptmenge eine bei 15 *mm* und 217—220° siedende Flüssigkeit gibt, die zu einer bei 66—68° schmelzenden Kristallmasse erstarrt. Die Ausbeute ist 14 *g*. Das Rohprodukt wird in heißem Wasser gelöst und die eingeengte Lösung erkalten lassen. Die ausgeschiedenen Kristalle werden zur Entfernung von Äther und Feuchtigkeit, welche den Schmelzpunkt des Chinolons herabdrücken, einige Zeit auf 100° erwärmt. Die Schmelze erstarrt zu schwach gelblich gefärbten Kristallen, die bei 71—72° schmelzen.

Demnach liegt das erwartete 2-Keto-1,6, 8-Trimethyl-1,2-Dihydrochinolin vor.

6 *g* dieses Körpers werden zur Überführung in 2-Chlor-6,8-Dimethylchinolin mit 8 *g* Phosphorpentachlorid und 1 cm^3 Phosphoroxychlorid am Rückflußkühler auf 135—140° erhitzt. Dabei findet

[1]) *Skraup*, Monatschr. f. Chem. Bd. 1. S. 217 (1880).

eine lebhafte Entwicklung von Chlormethyl statt. Nach Beendigung der Gasentwicklung, was etwa nach einer halben Stunde eingetreten ist, wird noch 10 Minuten weiter erhitzt und dann das in Wasser eingegossene Produkt mit Wasserdampf destilliert. Das übergegangene Öl erstarrt zu einem bei 54—55° schmelzenden Körper und wiegt 5,2 *g*. Durch Umkristallisieren steigt der Schmelzpunkt auf 56°.

Die Überführung des 2-Chlor-6,8-Dimethylchinolins in das 2-Oxy-6.8-Dimethylchinolin gelingt auf verschiedene Weise.

Am leichtesten gelingt die Darstellung des 2-Methoxy-6,8-Dimethylchinolins durch Erhitzen von 2-Chlor-6,8-Dimethylchinolin mit Natriummethylat auf 100°.

1,5 *g* Natrium werden in 20 *cm*³ Methylalkohol gelöst und mit 4 *g* 2-Chlor-6,8-Dimethylchinolin ³/₄ Stunden im Einschlußrohr auf 100° erhitzt. Bei der Destillation mit Wasserdampf erhält man 3,72 *g* eines bei 11 *mm* und 145—147° siedenden Öles, das nach Darstellung, Siedepunkt und den anderen Eigenschaften 2-Methoxy-6,8-Dimethylchinolin ist.

Durch Erhitzen mit Salzsäure im Einschlußrohr wird das 2-Methoxy-6,8-Dimethylchinolin in das 6,8-Dimethyl-carbostyril verwandelt.

0,16 *g* 2-Methoxy-6,8-Dimethylchinolin werden mit 4 *cm*³ konzentrierter Salzsäure eingedampft und am siedenden Wasserbad noch 2 Stunden weiter erhitzt. Hierauf wird mit 10 *cm*³ Wasser von neuem eingedampft, dann mit wenig heißem Wasser aufgenommen und abgesaugt. Der so gewonnene Körper schmilzt bei 201—202° und wiegt 0,12 *g*.

Das aus Cytisin gewonnene Cytisolin ist mit dieser Verbindung identisch und hat demnach die Konstitution eines 2-Oxy-6,8-Dimetylchinolins.

IV. Alkaloide der Chinolingruppe.

1. Chinaalkaloide.

Chinin und Cinchonin:

```
                                H2C------CH------CH.CH:CH2
                                 |       |        |
     HC     C.OCH3               |       CH2      |
  HC//        \\CH               |       |        |
    C//======\\C                 |       CH2      |
  N//          \\C — CH — HC--------N--------CH2
    HC      CH       |
                     OH
```

Chinin

```
                        H2 C—CH——CH . CH : CH2
                         |    |     |
    HC   CH              |   CH2    |
                         |    |     |
 HC<      >CH            |   CH2    |
    C/----\C             |          |
 N<        >C—CH—HC—N———CH2
    HC   CH   |
             OH
```

Cinchonin

Von verschiedenen, besonders in Bolivia und Peru vorkommenden Chinchonaarten: Chinchona Calisaya, C. lancifolia, C. Pitagensis u. a. Rubiaceen, stammt die Chinarinde her.[1]) Sie enthält außer einem Gerbstoff eine Reihe von Alkaloiden in Form von Salzen der Chinasäure, Chinagerbsäure und Chinovasäure.

Die näher untersuchten lassen sich in folgende Gruppen einteilen:

I. Gruppe $C_{19}H_{22}N_2O$: Cinchonin (rechtsdrehend), Cinchonidin (linksdrehend).

II. „ $C_{19}H_{22}N_2O_2$: Cuprein (linksdrehend).

III. „ $C_{19}H_{24}N_2O$: Dihydrocinchonin (rechtsdrehend), Dihydrocinchonidin (linksdrehend).

IV. „ $C_{20}H_{24}N_2O_2$: Chinin (linksdrehend), Chinidin (rechtsdrehend).

V. „ $C_{20}H_{26}N_2O_2$: Dihydrochinin (linksdrehend), Dihydrochinidin (rechtsdrehend).

Von denselben sind das Chinin $C_{20}H_{24}N_2O_2$ und Cinchonin $C_{19}H_{22}N_2O$ die wichtigsten. Das Chinin, das häufig mit drei Molekülen Wasser kristallisiert, schmilzt wasserfrei bei 117° und bildet, aus Alkohol und Äther kristallisiert, seideglänzende Nadeln. Das Cinchonin bildet durchsichtige Prismen oder Nadeln, die bei 220° zu sublimieren beginnen und erst bei 255,4° schmelzen.

---

[1]) Nach *Moens* (Chinakultur in Asien) enthalten die Samen von Cinchona keine Alkaloide; wohl gibt er an, daß die Samen Fett enthalten, und zwar Ledegerianasamen 6,13%, Cinchona officinalis 13,3% und C. succirubra-Samen 9,5%. *P. van Leersum* (Pharm. Weekblad Bd. 50. S. 1464 [1913]) gelang es, nachzuweisen, daß die Samen wohl alkaloidhaltig sind, und zwar enthalten sie Chinin. Die gepulverten Samen werden mit Petroläther extrahiert, um sie vom Öl zu befreien; die Masse wird getrocknet, zerrieben und mit gelöschtem Kalk verseift. Darauf wird das mit Natronlauge versetzte Pulver mit Benzol extrahiert. Nach Extraktion wird mit Salzsäure angesäuert. Man erhält so die Salzsäurelösung der Totalalkaloide in einer Menge von 0,38%, berechnet auf ölhaltige, wasserfreie Samen. Die ätherische Lösung der Alkaloide wird zur Trockne verdampft und der Rückstand aus Wasser umkristallisiert unter Zusatz von etwas Natriumtartrat. Man erhält so Nadeln, bestehend aus Chinintartrat. Die Samen enthalten außerdem 18,6% eines grüngelben Öles, $D^{15} = 0.930$, $\alpha_D^{20} = -26°$ (im 20 *cm*-Rohr.)

Darstellung.

Bei der Chinindarstellung aus Chinarinde führt man die in dieser enthaltenen Basen zunächst in Sulfate über. Letztere lassen sich dann auf Grund der verschiedenen Löslichkeit in Alkohol und in Wasser voneinander trennen. Chininsulfat ist in den genannten Lösungsmitteln schwer, Cinchoninsulfat dagegen leicht löslich, so daß es in den Mutterlaugen von der Chinindarstellung angereichert wird. Fällt man letztere mit Natronlauge, so entsteht ein Niederschlag, der aus viel Cinchonin und wenig Chinin etc. besteht. Durch Behandeln mit Alkohol, in dem das Cinchonin schwer löslich ist, kann ihm das Chinin entzogen werden. Das Cinchonin wird wieder in Sulfat übergeführt, letzteres durch Umkristallisieren gereinigt, mit Ammoniak zerlegt und das Cinchonin aus Alkohol umkristallisiert.[1]) Um Cinchonin aus Gemengen von Chinin und Cinchonin, in welchen das letztere vorwiegt, rein darzustellen, läßt sich auch die Schwerlöslichkeit des Cinchonins in Alkohol und in Äther benutzen. Das Cinchonin bildet also ein Nebenprodukt bei der Chinindarstellung. Da die Chininpräparate in bezug auf therapeutische Bedeutung denen aus Cinchonin weit überlegen sind, so ist das Cinchonin viel billiger als das Chinin.

Das Drehungsvermögen des Cinchonins ist von der Natur des Lösungsmittels und von dem Vorhandensein einer Säure beeinflußt. Für eine absolut alkoholische Lösung (0,1—0,15 *g* in 20 *cm*³) wurde gefunden $[\alpha]_D = +223,2^0$. Die Cinchoninlösungen besitzen, abweichend von denen des Chinins, keine Fluoreszenz.

Zur Darstellung des Chinins aus Chinarinde wird diese mit verdünnter Schwefelsäure oder Salzsäure wiederholt ausgekocht und die Lösung mit Kalk oder Natriumhydroxyd gefällt. Der Niederschlag wird in 75—80%igem Weingeist gelöst, mit verdünnter Schwefelsäure neutralisiert und der Alkohol abdestilliert. Das ausgeschiedene Sulfat wird von der Mutterlauge getrennt und wiederholt aus Wasser umkristallisiert, wobei, wie vorstehend erwähnt, das Chininsulfat zunächst auskristallisiert, während die Sulfate der übrigen Chinabasen in Lösung bleiben. Ist die Rinde sehr cinchoninhaltig, so wird der durch Alkali erhaltene Niederschlag mit 85- bis 90%igem Alkohol ausgekocht, wobei beim Erkalten das in Alkohol schwerer lösliche Cinchonin zum Teil sich ausscheidet. Erst dann wird mit Schwefelsäure neutralisiert. Für die Trennung kleinerer Mengen Chinin und Cinchonin läßt sich auch die Schwerlöslichkeit des letzteren in Äther benutzen. Aus der Lösung des schwefelsauren Chinins in verdünnter Schwefelläure fällt Ammoniak amorphes, wasserfreies Chinin aus. Ein sehr reines Chinin wird durch Zerlegen des Jodsulfats (Herapathits) mit Schwefelwasserstoff gewonnen.

---

[1]) *Hesse*, Über Cinchonin. Ann. d. Chem. Bd. **122**. S. 227 (1862); Ann. d. Chem. Bd. **225**. S. 218 (1884).

Eigenschaften.

	Schmelzpunkt	Löslichkeit in Wasser	Alkohol Äther	$[\alpha]_D^{15}$	Geschmack
Chinin	Wasserfrei bei 173°	gering 1 : 1960 bei 20°	leicht leicht löslich löslich	— 158,2° (in 99%igem Alkohol c = 2,136 bei 15°)	stark bitter
Cinchonin . .	Prismen oder Nadeln 255,4°	gering 1 : 3670 bei 20°	geringer wie bei Chinin	+ 223,3° (0,1—0,15 *g* in 20 *cm*³ Alkohol gelöst)	stark bitter

Das Chinin fluoresziert blau in der sauren Lösung in Schwefelsäure, Ameisensäure, Essigsäure usw. Die Fluoreszenz wird durch Halogenwasserstoffsäuren, durch Hyposulfite und einige andere Körper aufgehoben.[1])

Nachweis und Bestimmung.

Als empfindliche Reaktion auf Chinin dient die smaragdgrüne Färbung, welche entsteht, wenn eine Lösung der Base mit Chlorwasser und dann mit Ammoniak versetzt wird, die sogenannte Thalleiochinreaktion.[2]) Bei genauem Neutralisieren mit einer Säure geht die Färbung in eine himmelblaue und durch Überschuß der Säure in eine violette bis rote über. Wenn anstatt des Ammoniaks bei der Chlorprobe des Chinins Ätzkali, Baryt oder Kalkwasser genommen wird, so entsteht anfänglich rote Färbung, dann eine gelbe Fällung. Bei sehr kleinen Mengen Chinin wendet man vorteilhaft Bromwasser statt Chlorwasser an. Es läßt sich in dieser Weise noch $^1/_{20000}$ Chinin nachweisen.[3]) Wird neutrales Chininsulfat mit etwas Wasser übergossen und hierzu starkes salzsäurefreies Chlorwasser gebracht, bis eine gelbliche Lösung entsteht, so zeigt sich auf Zusatz von gepulvertem Ferrocyankalium zuerst eine hellrosenrote Färbung, welche auf Zusatz von mehr Blutlaugensalz tief dunkelrot wird. Weiter ist für Chinin die blaue Fluoreszenz seiner sauren Lösungen charakteristisch, die noch bei 0,01 *g* im Liter deutlich erkennbar ist.

Die Thalleiochinreaktion[4]) ist noch in einer Verdünnung von 1:40.000 deutlich erkennbar, wenn man an Stelle von Chlorwasser Bromwasser verwendet. Man versetzt 5 *cm*³ der wässerigen, auf Chinin

[1]) Mit der qualitativen Prüfung der Fluorescenzerscheinungen bei Chinaalkaloiden haben sich *P. Rabe* und *O. Marschall* beschäftigt. Man vergleiche Ann. d. Chem. Bd. 382. S. 360 (1911).
[2]) *Brandes* und *Lebor,* Ann. d. Chem. Bd. 32. S. 270 (1839).
[3]) *Flückiger,* Zeitschr. f. anal. Chem. Bd. 11. S. 318 (1872).
[4]) *H. Salomon,* Ber. d. Deutschen Pharm. Ges. Bd. 28. S. 273 (1918).

zu prüfenden Flüssigkeit mit 1—2 Tropfen Bromwasser — die Flüssigkeit muß ganz schwach gelblich aussehen —, schüttelt um und läßt einige Tropfen Natronlauge zufließen. Die beim Umschütteln auftretende smaragdgrüne Farbe geht durch Ausschütteln mit Chloroform oder CCl_4 in das Lösungsmittel über.

Quantitative Bestimmung des Chinins.

Eine gute Methode beruht auf der Bestimmung des Chinins als saures Chinincitrat[1]) $C_{20}H_{24}N_2O_2 . C_6H_8O_7$. Es entsteht aus wasserfreiem Chinin und wasserfreier Zitronensäure in ätherischer Lösung, kristallisiert aus heißem Wasser in weißen Nadeln vom Schmelzpunkt 204° und schmeckt stark bitter. Es ist wenig löslich in kaltem Wasser, etwas leichter in heißem, wenig löslich in Alkohol, unlöslich in Äther. Zur Bestimmung von Chinin im Harn nach dieser Methode wird der Harn sehr stark alkalisch gemacht, um bei der Extraktion des Chinins den Übergang von harz- oder farbstoffartigen Harnbestandteilen in den Äther zu verhindern.

Es werden 250 *cm*³ der Flüssigkeit (Urin) mit starker Natronlauge stark alkalisch gemacht, erwärmt und dreimal mit Äther ausgezogen; die Temperatur soll, um die Neigung zur Bildung von Emulsionen zu vermindern, so hoch als angängig und die Reaktion stark alkalisch sein. Die ätherischen Auszüge werden vereinigt, der Äther verdunstet und der Rückstand im Wasserbad getrocknet; er wird in 20 *cm*³ wasserfreiem Äther gelöst und die Lösung unter Nachwaschen des Filters in einen gewogenen *Erlenmeyer*-Kolben filtriert. Mit diesem zusammen ist ein Filterröhrchen gewogen worden, das mit Asbest beschickt und mit dem Erlenmeyer getrocknet worden ist. Zu der filtrierten ätherischen Lösung werden 10 *cm*³ einer gesättigten ätherischen Lösung von Zitronensäure gefügt und das Ganze 24 Stunden stehen gelassen. Danach wird die über dem Niederschlag stehende Flüssigkeit durch das Filtrierröhrchen abgesaugt und der Niederschlag, der rein weiß und frei von Unreinigkeiten ist, dreimal mit je 10 *cm*³ Äther (D. 0,720) gewaschen. Nun wird das Filtrierröhrchen wieder in den *Erlenmeyer*-Kolben gestellt und mit diesem zunächst vorsichtig und dann bei 100° getrocknet. Die Zusammensetzung ist $C_{20}H_{24}O_2N_2 . C_6H_8O_7$. Das Verfahren wurde erfolgreich verwendet zur Bestimmung des Chinins bei Gegenwart von Eisencitrat und ist auch bei Gegenwart von Kaffein zur Bestimmung des Chinins zu brauchen, nicht dagegen zur Trennung der gewöhnlichen Chinaalkaloide, da dieselben mit einer ätherischen Lösung von Zitronensäure Niederschläge geben.

Zum Nachweis von Chinin im Harn ist das Kalium-Quecksilberjodidverfahren am besten geeignet.

---

[1]) *T. Cockburn* und *J. W. Black*, The Analyst. Vol. **36**. p. 396 (1911). — *M. Nishi*, Arch. f. exp. Pathol. u. Pharmak. Bd. **60**. S. 312 (1909).

Das Reagens wird in der Weise bereitet, daß einerseits 10 *g* Jodkali in 50 cm^3 Wasser, andererseits 2,7 *g* Quecksilberchlorid in 150 cm^3 heißem Wasser gelöst werden. Beide Lösungen werden zusammengegossen und 2,5 *g* Eisessig hinzugefügt. Das so erhaltene Reagens zeigt Chinin noch in einer Verdünnung von 1:200.000 durch eine Trübung an, die in der Hitze verschwindet. Da durch das Reagens auch Eiweiß gefällt wird, ist auf folgendes zu achten. Wenn der klar filtrierte kalte Harn beim Zusatz des Reagens klar bleibt, so ist weder Chinin noch Eiweiß vorhanden. Tritt eine beim Erwärmen verschwindende Trübung ein, so ist Eiweiß vorhanden. Wird das heiße Filtrat letzterer Probe beim Erkalten wieder getrübt, so ist Eiweiß und Chinin vorhanden.

Isolierung und Bestimmung kleiner Mengen von Chinin im Harn.[1]) Die nach dem Verfahren von *Stas* durch wiederholtes Ausschütteln mit geringen Mengen Chloroform isolierten, gereinigten und in wenigen mit Salzsäure angesäuerten Kubikzentimetern Wasser vereinigten Mengen Chinin werden in eine wenig lösliche Verbindung übergeführt und durch Messung der zu deren Lösung erforderlichen Menge Wasser bestimmt. Bei Mengen von 2—3 *mg* und darüber ist das Hydrat, bei Mengen unter 1 *mg* das Pikrat geeignet. Mengen über $^1/_{20}$ *mg* in 2 cm^3 Wasser verraten sich durch deutliche Fluoreszenz. Die Gegenwart von Antipyrin und Pyramidon verändert die Fluoreszenz und die Löslichkeit des Pikrats.

Maßanalytische Bestimmung. Die von *J. Katz*[2]) vorgeschlagene Bestimmungsmethode des Chinins beruht auf der Tatsache, daß sich in Chininsalzen die Säure in alkoholischer Lösung mit alkoholischer Lauge und *Poirriers* Blau als Indikator so titrieren läßt, als wenn es eine freie Säure wäre. Beim Eindampfen einer alkoholischen Chininlösung mit überschüssiger Salzsäure unter Zusatz von etwas Chlornatrium hinterbleibt das zweisäurige Chininbihydrochlorid $C_{20}H_{24}N_2O_2(HCl)_2$, ohne Beimengung des einsäurigen Salzes und auch ohne freie Salzsäure.

Die Bestimmung im Harn verläuft folgendermaßen: 400 cm^3 des filtierten Harnes werden mit 200 *g* Ammoniumsulfat und 10 cm^3 30%iger Essigsäure versetzt, auf dem Wasserbade bis zum Lösen des Salzes erwärmt. Nach dem Erkalten macht man die Flüssigkeit mit 20—25 cm^3 10%igem Ammoniak alkalisch und schüttelt sie sofort mit 150 cm^3 einer Mischung aus 1 Teil Chloroform und 3 Teilen Alkohol aus. Man wiederholt die Ausschüttelung 2mal mit je 50 cm^3 der Chloroform-Äthermischung, eventuell unter Zusatz von etwas gebrannter Magnesia, und destilliert den Chloroformäther zur Trockne ab. Man löst den Rückstand in 10 cm^3 einer etwa 10%igen Schwefelsäure, filtriert, wäscht das Filter mit wenig Wasser nach, macht mit Natronlauge stark alkalisch

[1]) *G. Pépin*, Bull. d. Sciences Pharmacol. T. 25. p. 19 (1918).

[2]) *J. Katz*, Biochem. Zeitschr. Bd. 36. S. 144 (1911).

und schüttelt mit 50 *cm*³, dann 2mal mit 25 *cm*³ Chloroformäther aus. Die Extrakte filtiert man ebenfalls unter Zusatz von etwas Magnesia, destilliert den Chloroform-Äther bis auf etwa 1 *cm*³ ab, spült den Rückstand 3mal mit 3 *cm*³ Alkohol in ein Schälchen, versetzt mit 10 Tropfen offizineller Salzsäure und 2 Tropfen einer 25%igen Kochsalzlösung und verdampft auf dem Wasserbade zur Trockne. Man löst dann die Masse in etwas Alkohol, ergänzt die Flüssigkeit mit Alkohol auf etwa 25 *cm*³, setzt 5 Tropfen einer 0,2%igen Lösung von *Poirriers* Blau zu und titriert mit einer alkoholischen $^1/_{10}$-n-Kalilauge (aus 10 *cm*³ n-Kalilauge durch Auffüllen auf 100 mit absolutem Alkohol) bis zu schwach Rosa. Die verbrauchten Kubikzentimeter $^1/_{10}$-n-Kalilauge multipliziert mit 0,0162 ergeben die vorhandene Menge Chinin.

Zur Bestimmung des Chinins in Rindenpulver kann folgende Methode dienen[1]:

2,5 *g* Rindenpulver erhitzt man nach *Fromme* 10 Minuten lang mit 2 *cm*³ Salzsäure und 20 *cm*³ Wasser im Dampfbade, schüttelt es nach dem Erkalten mit einem Gemisch von 50 *g* Äther, 25 *g* Chloroform und 5 *cm*³ 15%iger Natronlauge durch, setzt 2 *g* Traganth und 2 *g* gebrannte Magnesia zu, schüttelt durch und läßt absetzen. Hierauf gießt man 60 *g* (= 2 *g* Rindenpulver) des klaren Chloroform-Äther-Gemisches in einen geeigneten Kolben, destilliert die Flüssigkeit ab, gibt zum Rückstand 50 *cm*³ $^1/_{20}$-n-Salzsäure, stellt unter häufigem Durchschütteln beiseite, bis alles gelöst ist, gibt 50 *cm*³ $^1/_{20}$-n-Pikrinsäurelösung hinzu, schüttelt, bis die unterhalb der gelben Chininpikratausscheidung befindliche Flüssigkeit klar geworden ist, und filtriert. 50 *cm*³ des klaren Filtrats — die ersten Anteile werden entfernt — mischt man mit zirka 50 *cm*³ Alkohol und titriert in Gegenwart von Phenolphtalein mit $^1/_{10}$-n-Kalilauge. Wenn $\varkappa$ die verbrauchten Kubikzentimeter Kalilauge sind, so ergibt sich der Prozentgehalt an Chinaalkaloid aus $100\ (50-2\ \varkappa) \,.\, 0{,}007725$. — Will man einen genaueren Umschlag haben, so setzt man zu 50 *cm*³ des gelben Filtrats zirka 50 *cm*³ Alkohol, 10 *cm*³ einer Lösung von 4 *g* Jodkalium und 1 *g* Kaliumjodat in 100 *cm*³ Wasser, läßt $^1/_2$ Stunde stehen und titriert mit $^1/_{10}$-n-Thiosulfatlösung. Die Berechnung ist die gleiche wie oben. Die Bestimmung des Alkaloidgehaltes der Chinatinktur erfolgt in analoger Weise.

Um Chinin in pharmazeutischen Präparaten (Pillen usw.) zu bestimmen, digeriert man dieselben mit Schwefelsäure, macht die schwefelsaure Lösung alkalisch und entzieht der alkalischen Flüssigkeit das Chinin durch Extraktion mit Äther. Von der so erhaltenen ätherischen Lösung wird der Äther abdestilliert und das zurückbleibende Chinin bei 100° bis zum konstant bleibenden Gewicht getrocknet.

---

[1]) *E. Richter*, Apoth.-Ztg. Bd. 30. S. 254 (1915).

Das Schicksal des Chinins im Organismus.[1])

Die im Harn chininbehandelter Patienten ausgeführten Bestimmungen ergaben, daß die Gesamtausscheidung des Chinins zwischen 3 und 25% der gegebenen Menge schwankt. Es zeigen sich in den einzelnen Fällen starke Schwankungen. Auch dasselbe Individuum verhielt sich nicht immer gleich. Zeitlich fällt das Ende der gravimetrisch feststellbaren Ausscheidung im Harn nach einmaliger Darreichung von 0,5 *g* Chinin mur. ziemlich regelmäßig in die 28.—32. Stunde; bei Gabe einer entsprechenden Menge Chinin tannic. ist die Ausscheidung etwas protrahierter. Die Ausscheidung beginnt sehr rasch und erreicht in der 4.—8. Stunde ihr Maximum, sinkt dann allmählich ab und ist nach der 32. Stunde in der Regel nur mehr qualitativ nachweisbar, dies allerdings häufig bis zum 6. Tage. In der Größe der Ausscheidung ergaben sich keine merklichen Unterschiede bei oraler, intravenöser, intramuskulärer und subkutaner Injektion. Die Resorption des Chinins ist nicht abhängig von der Wasserlöslichkeit der verabreichten Salze oder der Darreichungsform von Pulver oder Dragees, sie erfolgt auf vollen Magen etwas rascher als auf nüchternen. Eine Chiningewöhnung im Sinne einer vergifteten Ausscheidung im Harn nach längerem Gebrauch konnte nicht festgestellt werden. Die Ausscheidung durch den Kot nach Darreichung von 0,5 *g* Chinin mur. beträgt 7—10%. Diese Menge setzt sich zusammen aus dem nicht resorbierten Anteil und dem aus der Zirkulation in den Verdauungstrakt ausgeschiedenen Teil, da, wie an Tierversuchen gezeigt werden konnte, sich auch nach intravenöser Injektion Chinin im Magendarminhalt findet. Ein geringer Teil scheint durch die Speicheldrüsen ausgeschieden zu werden. Im Blut werden die höchsten Chininkonzentrationen nach intravenöser Eingabe erreicht, doch sind schon nach 5 Minuten 60—90% der injizierten Menge aus dem Blute verschwunden. Dann sinkt der Chininspiegel immer langsamer, bis schließlich 8 Stunden nach der Injektion überhaupt kein Chinin im Blut nachweisbar ist, d. h. daß im Gesamtblut weniger als 5 *mg* der Chininbase enthalten sind. Nach intramuskulärer Injektion ist das Chinin ebenfalls höchstens 8 Stunden im Blute nachweisbar. Nach oraler Verabreichung ist ein niedrigerer, aber über 24 Stunden andauernder Chiningehalt des Blutes nachzuweisen. Das Chinin findet sich sowohl im Plasma wie in den Blutkörperchen. Es fanden sich auf 1 cm^3 Plasma 0,000 083 *g*, auf 1 cm^3 Blutkörperchen 0,000 005 *g* Chininbase. Die Verteilung des Chinins in den Organen wurde an Hunden untersucht. Sehr geringe Menge fanden sich in Leber, Milz, Nieren, bisweilen in den Lungen; die Gesamtmenge des in den Organen fixierten Chinins ist höchstens 5%. Nach diesen Feststellungen wurden höchstens 40% des verabreichten Chinins unverändert aus dem Organismus ausgeschieden.

---

[1]) *H. Hartmann* und *L. Zila,* Arch. f. exp. Path. u. Pharmak. Bd. 83. S. 221 (1918); Ch. Zentrbl. II. S. 1079 (1918).

Da eine nennenswerte Retention in den Organen nicht stattfindet, scheinen die übrigen 60% einer Zerstörung anheim zu fallen. Diese scheint nach den Untersuchungen von *Plehn*[1]) hauptsächlich in der Leber stattzufinden. Im Leberbrei und im Blut konnte in vitro eine Chininzerstörung nicht nachgewiesen werden.

Zur Bestimmung des Chinins im Harn wurde ein aliquoter Teil des gemessenen Harns mit 5 cm^3 $(NH_4)_2CO_3$ und 15 cm^3 $MgSO_4$ versetzt und mit 5 cm^3 10%iger Gerbsäure gefällt. Der Niederschlag (Chinintannat) wird auf dem Wasserbade mit etwa 5 *g* Kalziumhydroxyd zersetzt, heiß filtriert und der Rückstand mit ammoniakalischem Wasser chininfrei gewaschen. Dem Filtrat entzieht man durch Schütteln mit 100 cm^3 Äther das Chinin, welches nach dem Abdunsten zur Wägung gelangt.

Zur Bestimmung des Chinins im Blute wurde eine optische Methode ausgearbeitet, welche darauf beruht, daß Chinin in an ultravioletten Strahlen reichem Licht noch in sehr verdünnter Lösung an seiner blauen Fluoreszenz zu erkennen ist. Die Fluoreszenz des Chinins ist der Konzentration der Lösung nicht proportional, doch ergeben bei den Mengen der Lösung und den Verdünnungen, mit welchen man es bei den Bestimmungen aus dem Blut zu tun hat, schon Veränderungen des Chiningehaltes um Millionstel bis Hunderttausendstel Gramm deutlich wahrnehmbare Unterschiede der Intensität der Fluoreszenz.

Durch Vergleich mit einer Chininlösung von bekanntem Gehalt ist daher eine quantitative Bestimmung möglich. Ein einfacher alkoholischer Auszug des Blutes ist für diese Methode nicht zu verwenden, da ein solcher im Lichte des verwendeten Apparates (Apparat von *Helmstädt*) stark fluoresziert, auch wenn er aus chininfreiem Blut gewonnen wurde. Das Blut wurde daher nach *Stas-Otto* verarbeitet und die nach diesem Verfahren hinterbleibende freie Masse in das am stärksten fluoreszierende saure Sulfat übergeführt.

Abbau und Konstitutionsbeweis.

1. Der Unterschied in der empirischen Zusammensetzung zwischen Cinchonin $C_{19}H_{22}N_2O$ und Chinin $C_{20}H_{24}N_2O_2$ beträgt CH_2O und Untersuchungen der Basen, die sogleich näher zu besprechen sind, ergaben, daß Chinin in der Tat Methoxylcinchonin ist:

$C_{19}H_{22}N_2O$	$C_{19}H_{21}N_2O-OCH_3$
Cinchonin	Chinin (Methoxylcinchonin)

Beim Erhitzen vom Chinin im Einschmelzrohre mit verdünnter Salzsäure (spezifisches Gewicht 1,125) auf 140—150° erhielt *Hesse*[2]) neben Methylchlorid das

Apochinin $C_{19}H_{21}N_2O-OH$ (linksdrehend), Schmelzpunkt 210°.

---

[1]) *Plehn*, Arch. f. Schiffs- u. Tropenhyg. 1907.

[2]) *Hesse*, Ann. d. Chem. Bd. 205. S. 314 (1880).

Es ist isomer mit dem später zu behandelnden Cuprein (Schmelzpunkt 198°), aus dem es auch durch Erwärmen mit Salzsäure entsteht. Apochinin und Cuprein sind in Kalilauge löslich und aus der Lösung mit Kalilauge wieder fällbar, zeigen also den Charakter von Phenolen. Cuprein liefert beim Erwärmen mit Methylchlorid oder besser mit Methylnitrat, Natriummethylat und Methylalkohol auf 100° im Einschmelzrohr Chinin, wobei es sich zunächst in Apochinin umlagert und dann methoxyliert wird.[1]) Daraus ist zu schließen, daß Chinin und Apochinin sich zu einander verhalten wie Anisol zum Phenol. Cinchonin wird bei Behandlung mit Salzsäure lediglich isomerisiert zu Apocinchonin und die oben zum Ausdruck gebrachte Beziehung zwischen Chinin und Cinchonin ist durch die geschilderten Reaktionen bewiesen, so daß alle weiteren Ergebnisse der Konstitutionserforschung von dem einen Alkaloid auf das andere übertragen werden können.

2. Chinin und Cinchonin sind ungesättigte Basen, und zwar enthalten sie eine Äthylenbindung (Vinylgruppe), denn sie können 2 Halogenatome oder ein Molekül Halogenwasserstoff aufnehmen und werden in einer Lösung von verdünnter Schwefelsäure durch Kaliumpermanganat schon in der Kälte angegriffen.

Cinchonindibromid $C_{19}H_{20}Br_2N_2O$ zum Beispiel erhält man nach der Methode von *Comstock* und *Königs* [2]), wenn man 20 Gewichtsteile Cinchonin in einem Gemisch von 320 Teilen Chloroform und 110 Teilen Alkohol auflöst und 21 Teile Brom gelöst in 20 Teilen Chloroform zufügt. Nach Abdunsten vom größten Teil der Lösungsmittel kristallisiert die Verbindung aus. Man reinigt sie durch Lösen in Wasser und Bromwasserstoff, Fällen mit Ammoniak und Umkristallisieren des Niederschlags aus einer Mischung von Alkohol und Schwefelkohlenstoff. Die Base tritt in zwei Isomeren auf, dem α- und β-Dibromid, die sich durch die verschiedene Löslichkeit ihrer Salze unterscheiden. Die α-Verbindung kristallisiert in rhombischen Pyramiden mit einem Molekül Wasser, die β-Verbindung wasserfrei in langen, lanzettförmigen Blättchen. Beide gehen beim Kochen mit Kalilauge in das Dehydrocinchonin $C_{19}H_{20}N_2O$ über, Nadeln vom Schmelzpunkt 202—203°.

Ebenso leicht wie Halogene addieren Chinin und Cinchonin Halogenwasserstoffsäuren schon bei gewöhnlicher Temperatur. Läßt man Chininchlorhydrat mit konzentrierter Salzsäure längere Zeit stehen, so bildet sich das Chlorhydrat des Hydrochlorchinins, aus dem man mit Natriumkarbonat die Base $C_{20}H_{25}ClN_2O_2$ in Freiheit setzt, die dann ausgeäthert wird. Sie ist eine weiße kristallinische Masse, schwer löslich in kaltem Wasser, schmilzt bei 186—187° und

[1]) *Grimaux* und *Arnaud*, Compt. rend. T. **112**. p. 374 (1891).

[2]) *Comstock* und *Königs*, Ber. d. Deutsch. chem. Ges. Bd. **18**. S. 1984 (1884); Bd. **19**. S. 2853 (1886).

bildet mit alkoholischer Kalilauge Chinin zurück. Schneller wird H Br addiert, wobei das gut kristallisierende Hydrobromchinin, $C_{20}H_{25}BrN_2O_2$ erhalten wird. Noch leichter entsteht das Hydrojodchinin beim Erwärmen mit Jodwasserstoff (spezifisches Gewicht = 1,7) auf dem Wasserbade.

Die Dihalogenderivate des Chinins und Cinchonins spalten bei der Behandlung mit alkoholischem Kali die Halogenatome zusammen mit zwei Wasserstoffatomen ab und es entstehen neue Basen, welche an Stelle der Äthylenbindung eine dreifache enthalten und Dehydrobasen genannt werden. Diese Dehydrobasen liefern wie die Alkaloide, aus denen sie entstehen, bei der Oxydation mit Kaliumpermanganat in der Kälte Ameisensäure und neue Basen, die ein CH_2 weniger und zwei Sauerstoffatome mehr enthalten. Sie heißen Tenine[1]), sind ditertiäre Basen, löslich in Alkalien und ihren Karbonaten. Bei dieser Oxydation verschwindet die doppelte Bindung und die entstehenden Tenine, die kein Halogen oder Halogenwasserstoff mehr addieren und gegen Kaliumpermanganat in verdünnter Schwefelsäure beständig sind, sind gesättigte Basen.

Aus dem Angeführten ist zu schließen, daß sich die Doppelbindung im Chinin und Cinchonin in einer Seitenkette befindet und eine Vinylgruppe vorliegt. Die Oxydation verläuft entsprechend der Gleichung:

$$R-CH=CH_2+2O_2 \;=\; R.COOH+H.COOH.$$

Cinchotenin $C_{17}H_{18}N_2(OH)(COOH)$. Eine Lösung von Cinchoninsulfat (200 *g* Cinchonin, 2 *l* Wasser und 90 *g* konzentrierte Schwefelsäure) wird in der Kälte mit der berechneten Menge 5%iger Kaliumpermanganatlösung (100 *cm*³) oxydiert, indem man dieselbe allmählich in kleinen Mengen zufügt. Aus der Lösung fällt man das Mangan mit überschüssiger Natronlauge. Das alkalische Filtrat von den Manganoxyden wird nahezu mit Schwefelsäure und dann vollständig mit Kohlensäure neutralisiert und mit Alkohol zur Fällung von Kaliumsulfat versetzt. Das Filtrat von diesem liefert mit Bleikarbonat unlösliche Bleisalze organischer Säuren. Sie werden durch Filtration gesammelt, in Wasser suspendiert und mit Schwefelwasserstoff zerlegt. Das Filtrat vom Bleisulfid enthält die leicht flüchtige Ameisensäure neben nicht flüchtigem Cinchotenin, die durch Destillation leicht getrennt werden können, und außerdem Chinolincarbonsäure oder Cinchoninsäure. Das Cinchotenin kristallisiert in Nadeln und Blättchen mit 3 Molekülen H_2O, ist bei 100° wasserfrei, schmilzt bei 197—198°, löst sich leicht in Wasser mit neutraler Reaktion, auch in Alkalien und Säuren. Es ist rechtsdrehend, in einer Lösung von 2 Volumen Chloroform und 1 Volumen Alkohol, p = 2, ist $[\alpha]_D = +135,48°$. Das

[1]) *Caventou* und *Willm*, Ann. d. Chem. Suppl. 1870. S. 7 und 247.
[2]) *Skraup*, Ann. d. Chem. Bd. 197. S. 374.

Cinchotenin besitzt das alkoholische Hydroxyl, das auch im Cinchonin enthalten ist, denn es bildet eine Monoazetyl- und Monobenzoylverbindung; bei der Oxydation des Chlorhydrats des Benzoylcinchonins in verdünnter schwefelsaurer Lösung mit 4%iger $KMnO_4$-Lösung erhält man das Benzoylcinchotenin, das durch Hydrolyse in Benzoesäure und Cinchotenin zerlegt wird.[1]) Das Cinchotenin enthält außerdem eine Karboxylgruppe, da es, mit Alkohol unter Einleiten von Chlorwasserstoffgas erhitzt, einen Äthylester liefert. Es enthält nicht mehr die Äthylenbindung des Cinchotenins, denn es addiert nicht mehr Halogene oder Halogenwasserstoff. Die Bildung der COOH-Gruppe ist also durch Oxydation der Vinylseitenkette erfolgt gemäß der Gleichung:

$$\underset{\text{Cinchonin}}{C_{17}H_{18}N_2(OH)-(CH=CH_2)} + O_4 = \underset{\text{Cinchotenin}}{C_{17}H_{18}N_2(OH)-(COOH)} + \underset{\text{Ameisensäure}}{H.COOH}$$

Bei weiterer Oxydation durch längere Einwirkung von Kaliumpermanganat in saurer Lösung in der Wärme liefert das Cinchotenin die Pyridincarbonsäuren Cinchoninsäure, Cinchomeronsäure und Cincholoiponsäure, welche, wie unten dargelegt werden soll, auch direkt aus dem Cinchonin entsteht.

Chitenin $C_{19}H_{22}N_2O_4$ entsteht aus Chinin in ganz analoger Weise wie Cinchotenin aus Cinchonin, indem man Chininsulfat in neutraler 3—4%iger Lösung bei 0° oxydiert. Der unlöslichen getrockneten Masse entzieht man das Chitenin mit verdünntem kochenden Alkohol. Es kristallisiert aus verdünntem Alkohol mit $4H_2O$ in rhombischen Prismen, die bei 286° unter Zersetzung und, wenn wasserfrei, bei 228° schmelzen. Es ist eine schwache Base, unlöslich in Äther, sehr wenig löslich in kochendem Wasser, löslich in Säuren und Alkalien, esterifizierbar. In alkoholischer und schwefelsaurer Lösung zeigt die Base blaue Fluoreszenz und gibt die Thalleichinreaktion. Chitenin ist linksdrehend (bei $p=0{,}1093$ in alkoholischer Lösung (0,958) ergibt sich $[\alpha]_D = -142{,}71$). Mit Azetyl- und Benzoylchlorid gibt es die entsprechenden Azylderivate, bei der Oxydation liefert es Cincholoiponsäure. Alle diese Reaktionen lassen schließen, daß Chitenin eine dem Cinchotenin entsprechende Konstitution hat und daß es wie dieses durch Umwandlung der Vinylgruppe $CH=CH_2$ in die COOH-Gruppe entsteht.

3. Die im Cinchonin sowie im Chinin enthaltenen zwei Stickstoffatome sind tertiär [2]), da beide Alkaloide bei Einwirkung von Halogenalkyl nur Dihalogenalkylderivate liefern, mit salpetriger Säure weder Nitrosamine noch Alkohole noch Phenole geben und mit Essigsäureanhydrid, Azethylchlorid oder Benzoylchlorid am Stickstoff nicht reagieren.

---

[1]) *Skraup*, Monatsh. f. Chem. Bd. 16. S. 159 (1895); Ber. d. Deutsch. chem. Ges. Bd. 28. S. 12 (1895).

[2]) *Skraup* und *Konek de Norwall*, Ber. d. Deutsch. chem. Ges. Bd. 26. S. 1968 (1893); Wiener Monatsh. f. Chem. Bd. 15. S. 41 u. 433 (1895).

Man kann also aus den bisherigen Darlegungen schließen: Cinchonin ist eine bitertiäre Base mit einem alkoholischen Hydroxyl und einer Vinylgruppe, das gleiche gilt für das Chinin, in dem aber die Hydroxylgruppe methyliert ist.

4. *P. Rabe*[1]) erhielt durch mäßige Oxydation mit Chromsäure in essigsaurer oder schwefelsaurer Lösung aus Cinchonin und seinem Isomeren Cinchonidin ein Keton, welches er, in Analogie mit dem Tropinon *Willstätters* Cinchoninon nannte, aus dem Chinin und seinem Isomeren Chinidin eine entsprechende Verbindung, das Chininon. Die Bildung dieser Ketone, in denen kein alkoholisches Hydroxyl mehr vorhanden ist, die aber noch die tertiären Stickstoffatome und die Vinylgruppe enthalten, beweisen, daß Cinchonin und Chinin sekundäre Alkohole sind. Wir können also nunmehr die Formeln der Basen auflösen wie folgt:

$$C_{17}H_{18}\begin{cases} -OH \\ \equiv N \\ \equiv N \\ -CH=CH_2 \end{cases} \qquad C_{17}H_{17}\begin{cases} -OH \\ \equiv N \\ \equiv N \\ -CH=CH_2 \\ -OCH_3 \end{cases}$$

Cinchonin Chinin

Oxydation von Cinchonin zu Cinchoninon.[2])

Zur Darstellung von Cinchoninon wird Cinchonin mit Chromsäure entweder in Eisessig oder in starker Schwefelsäure behandelt. *P. Rabe* hält die zweite Vorschrift für die beste Methode zur Bereitung größerer Mengen des Oxydationsproduktes.

a) Oxydation in Eisessig. In eine Auflösung von 100 *g* reinem Cinchonin in 830 *g* Eisessig werden unter Verwendung eines Tropftrichters und eines Rührwerks 70 *g* Chromsäure, gelöst in 50 *g* Wasser und 70 *g* Eisessig, bei zirka 50—60° eingetragen. Nach etwa 3 Stunden ist die Reaktion vollendet. Nun wird die Reaktionsflüssigkeit nach dem Abkühlen in überschüssige verdünnte Natronlauge unter Zusatz von Eis allmählich eingetragen und, ohne das ausgeschiedene Basengemisch von der alkalischen Chromlösung zu trennen, wiederholt mit Äther ausgeschüttelt. Die abgehobenen ätherischen Lösungen werden nach dem Trocknen mit Kaliumkarbonat möglichst vollständig eingedampft. Der Rückstand wird nach mehrtägigem Stehen mit absolutem Äther ausgezogen und die ätherische Lösung wieder eingedampft. Durch mehrfaches Wiederholen dieser Operationen gelingt es, das in Äther schwer lösliche unveränderte Ausgangsmaterial zu entfernen. Das so gewonnene Cinchoninon wird zur Abtrennung von Nebenprodukten mit Ligroin (Siedepunkt 60—80°) ausgekocht. Die beim Einengen abgeschiedenen Kristalle werden schließlich zweimal aus 50volumprozen-

[1]) *P. Rabe*, Ber. d. Deutsch. chem. Ges. Bd. **40**. S. 3281. 3655 (1907). — Ann. d. Chem. Bd. **364**. S. 330 (1909).

[2]) *P. Rabe*, Ber. d. Deutsch. chem. Ges. Bd. **40**. S. 3655 (1907).

tigem Alkohol umkristallisiert. Ausbeute etwa 4—5*g* analysenreiner Substanz.

b) Oxydation in starker Schwefelsäure. In eine Auflösung von 50*g* reinem Cinchonin in 800*g* 33%iger Schwefelsäure läßt man unter Benutzung eines Rührwerks 20*g* Chromsäure gelöst in 80*cm*³ Wasser in der Weise eintropfen, daß sich die Reaktionstemperatur bei 30—35° hält. Nach etwa 2 Stunden ist die Umsetzung vollendet. Nachdem die Hauptmenge der Schwefelsäure durch Zugabe von 650*g* kristallisierter Soda abgestumpft und in Form des ausgeschiedenen Natriumsulfates entfernt ist, wird die noch schwach schwefelsaure Lösung in 330*cm*³ 25%iger Natronlauge eingetragen. Die weitere Aufarbeitung geschieht in der oben angegebenen Weise, nur ist es nicht nötig, mit Ligroin auszukochen. Ausbeute zirka 3*g* analysenreiner Substanz.

Cinchoninon ist eine starke Base, die Lackmus bläut. Andererseits löst sie sich auffallenderweise, wenn auch in geringer Menge, in wässerigen Alkalien, wobei die Lösung sich schwach goldgelb färbt. Solche Lösungen werden durch Kohlensäure wieder entfärbt und nach einiger Zeit fällt die Base unverändert aus. Auch durch Ausschütteln mit Äther läßt sich die Base den Auflösungen in Alkali leicht entziehen. Es ist gegenüber Brom und gegenüber Permanganat noch empfindlicher als das Cinchonin. Bei weiterem Abbau liefert es die unten näher zu behandelnden Produkte Cinchoninsäure und Merochinen.[2])

3,1*g* Cinchoninon werden mit 1,5*g* Chromsäure nach den Angaben von *Skraup*[3]) oxydiert. Aus der Oxydationsflüssigkeit lassen sich 1,1*g* Cinchoninsäure (Schmelzpunkt der bei 100° getrockneten Substanz 235°) und 0,35*g* Merochinen in Form des salzsauren Merochinenäthylesters, Schmelzpunkt 165°, isolieren.

Oxydation des Cinchonidins zum Cinchoninon.[4])

Zu einer Auflösung von 50*g* Cinchonidin in 800*g* 33%iger Schwefelsäure (523*cm*³ Wasser und 152*cm*³ konzentrierte Schwefelsäure) läßt man unter Benutzung eines Rührwerks 20*g* Chromtrioxyd, gelöst in 80*cm*³ Wasser, im Verlauf einer Stunde hinzutropfen. Dabei hält man die Reaktionstemperatur auf ungefähr 50°; eine niedrigere Temperatur läßt sich nicht verwenden, da unterhalb derselben sich ein großer Teil des Cinchonidins als Sulfat ausscheidet. Nach Eintragen der Chromsäurelösung bleibt das Rührwerk noch so lange in Tätigkeit, bis alle Chromsäure reduziert ist. Die Hauptmenge der Schwefelsäure wird dann unter weiterer Benutzung des Rührwerks mit 630*g* kristallisierter Soda abgestumpft und die so erhaltene Lösung in den Eisschrank gestellt. Am anderen Tage wird das ausgeschiedene Natriumsulfat abgesaugt und mit wenig Wasser ausgewaschen. Das schwachsaure Filtrat

[1]) *P. Rabe,* Ber. d. Deutsch. chem. Ges. Bd. **40**. S. 3655 (1907).
[2]) *P. Rabe,* ebenda. S. 3657.
[3]) *Skraup,* Ann. d. Chem. Bd. **201**. S. 301 (1880).
[4]) *P. Rabe,* Ann. d. Chem. Bd. **364**. S. 330 (1909).

trägt man in 330 cm^3 25%iger Natronlauge, die in einem Scheidetrichter mit 1 *l* Äther überschichtet ist, unter Umschütteln langsam ein. Nach tüchtigem Durchschütteln bilden sich für gewöhnlich allmählich drei Schichten, eine gelbliche ätherische Lösung, darunter Cinchonidin in Emulsion, und am Boden die alkalische Chromlösung. Diese wird in einen zweiten Scheidetrichter zu $^1/_2$ *l* Äther gelassen, gut durchgeschüttelt und die so gewonnene ätherische Lösung in den ersten Scheidetrichter eingegossen. Die über dem unveränderten Cinchonidin befindliche ätherische Lösung gießt man nun möglichst vollständig ab. Die Emulsion wird mit Wasser geschüttelt und mittelst einer Nutsche abgesaugt und der Rückstand mit Wasser und Äther ausgewaschen.

Die so gewonnenen ätherischen Lösungen werden vereinigt und nach dem guten Trocknen mittels Kaliumkarbonat auf $^1/_3$ *l* Flüssigkeit eingeengt. Bei längerem Stehen scheidet sich, namentlich an den Gefäßwandungen, unverändertes Cinchonidin ab. Das Filtrat bringt man zur Trockne, zieht den Rückstand mit kaltem, wasserfreiem Äther aus und dampft den Ätherauszug wieder ein. Durch mehrmalige Wiederholung dieser Operation gelingt es, das Oxydationsprodukt frei von Cinchonidin zu erhalten. Ausbeute an Cinchoninon 3,25 g = 11,4% der Theorie.

Aus der Tabelle ist die Identität des aus dem Cinchonidin gewonnenen Ketons mit dem Cinchoninon, erhalten aus dem Cinchonin, ersichtlich.

		Cinchoninon aus	
		Cinchonin	Cinchonidin
Aussehen		schwach gelbliche Prismen	schwach gelbliche Prismen
Schmelzpunkt		126—127°	126—127°
Löslichkeit in Äther, Alkohol, Chloroform, Benzol		leicht	leicht
Löslichkeit in Ligroin		schwer	schwer
„ „ Wasser		unlöslich	unlöslich
Optisches Drehungsvermögen		rechtsdrehend	
Endwert $[\alpha]_D$		+ 76,25; 75,52° Mutarotation	+ 72,31°; 71,61° Mutarotation
Monochlorhydrat	Aussehen	aus benzolischer Salzsäure in weißen Nädelchen	
	Schmelzpunkt	245 247°	245—247°
	Endwert $[\alpha]_D$	+ 175,9°; 175,03°	+ 171,6; 172,33°
Monojodmethylat	Aussehen	aus alkoh. Lösung u. Jodmethyl (1:1 Mol.) fast farblose, kleine Kristalle	
	Schmelzpunkt	233°	233°
	Endwert $[\alpha]_D$	+ 65,39°	+ 65,35°

Darstellung des Chininons aus Chinin.[1])

Es werden 87,4 *g* Chininsulfat (Chininun sulfuricum crystallisatum purissimum mit einem Gehalt von zirka 13,5% Wasser) mit 20 *g* Chromtrioxyd in stark schwefelsaurer Lösung bei 35—40° behandelt. Nach Entfernung der Hauptmenge der Schwefelsäure in Form von Natriumsulfat wird die Reaktionsflüssigkeit in 330 *cm*³ 25%iger

		Chininon aus	
		Chinin	Chinidin
Aussehen		aus Äther in federförmig angeordneten Nadeln oder Blättchen. In reinem Zustand fast farblos, färbt sich über Schwefelsäure gelblich. Lösungen, auch die wässerigen, sind gelb	ebenso
Schmelzpunkt		langsam erhitzt 101° sehr rasch „ 108°	langsam erhitzt 101° sehr rasch „ 108°
Löslichkeit in Äther, Alkohol, Chloroform, Benzol Löslichkeit in Ligroin „ „ Wasser		leicht schwer fast unlöslich	leicht schwer fast unlöslich
Optisches Drehungsvermögen Endwert		rechtsdrehend Mutarotation $[\alpha]_D^{22}$: + 73,79°	rechtsdrehend $[\alpha]_D^{17}$: + 75,65°
Monochlorhydrat	Darstellung Aussehen	beim Abkühlen der konzentrierten Auflösung in h. abs. Alkohol als kristall. Niederschl. Erst schwach gelb gefärbt, später intensiver sehr hygroskopisch	
	Schmelzpunkt	210—212°	210—212°
	Opt. Drehungsverm.	$[\alpha]_D^{14}$: + 58,67°	$[\alpha]_D^{18}$: + 58,49°
Monojodmethylat	Darstellung Aussehen	aus wenig Methylalkohol als federförmige fast farblose Kristalle	
	Schmelzpunkt	213—214°	213—214°

Natronlauge eingetragen und das abgeschiedene Basengemisch in 1 *l* Äther aufgenommen. Die mit Kaliumcarbonat versetzte Lösung scheidet nach einiger Zeit Chinin in Form einer Gallerte ab. Nach zwei Tagen wird gut abgesaugt und das Filtrat eingedampft. Der Rückstand wird mit Ligroin vom Siedepunkt 80—90° ausgekocht. Aus dem Filtrat scheidet sich beim Erkalten eine flockige Masse ab, die in

[1]) *P. Rabe*, Ann. d. Chem. Bd. 40. S. 345 (1909).

der Hauptsache aus Chinin besteht. Die in der Ligroinlösung enthaltenen basischen Anteile werden in Salzsäure aufgenommen, durch Soda wieder in Freiheit gesetzt und mit Hilfe von Äther wieder gesammelt. Die über Kaliumcarbonat getrocknete Lösung hinterläßt beim Eindampfen ein rotbraunes Öl (2*g*), aus dem sich nach Zugabe von wenig Äther das Chininon in fester Form abscheidet. Nach zweimaligem Umkristallisieren aus Äther ändert sich der Schmelzpunkt nicht mehr.

Das Chininon ist einerseits eine starke Base, die Lackmus bläut, andererseits löst es sich, wenn auch in geringer Menge, in wässerigen Alkalien.

Löslichkeit in n-Natronlauge: 1*g* Chininon wird mit 100 cm^3 n-Natronlauge $5^1/_2$ Stunden geschüttelt, das goldgelb gefärbte Filtrat mit Kohlensäure gesättigt und ausgeäthert. Ätherrückstand 0,0584*g*. Demnach Löslichkeit in n-Natronlauge zirka 1:1700 bei Zimmertemperatur.

Oxydation des Chinidins.

55*g* Chinidin [Chinidin purum crystallisatum bei 120° getrocknet, Schmelzpunkt 168—169°, $[\alpha]^{15}_{D} = +243{,}5^0$ (c = 0,7735)] werden mit 20*g* Chromtrioxyd bei 35° in der vorhergehend geschilderten Weise oxydiert. Die Aufarbeitung ist dahin abgeändert, daß das Chininon aus dem hinterbleibenden Gemisch von unveränderter Pflanzenbase und Keton durch Ausziehen mit kaltem Äther, Eindampfen des Ätherauszuges und mehrmaligem Wiederholen dieser Operation isoliert wird. Ausbeute 3,2*g*. Schließlich wird das Präparat noch zweimal aus Äther umgelöst.

5. Cinchonin zerfällt bei energischer Oxydation mit Chromsäure unter Aufnahme von drei Atomen Sauerstoff

$$C_{19}H_{22}N_2O + O_3 = C_{10}H_7O_2N + C_9H_{15}O_2N$$

in Cinchoninsäure und Merochinen.[1]) Die Konstitution der Cinchoninsäure

```
        CH    C.COOH
     //   \ C /  \\
  HC        ||      CH
  |         ||      |
  HC        ||      CH
     \\   / C \   //
        CH      N
```

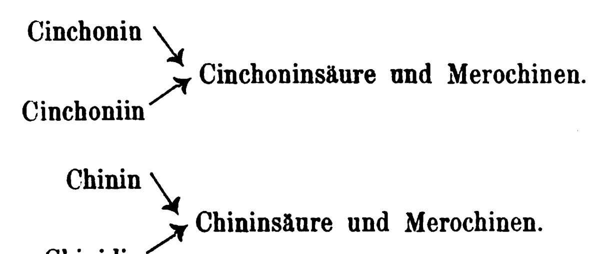
ist seit langem bekannt. Den Beweis für die Struktur des Merochinens,

```
HC ——— CH — CH.CH = CH2
|      |     |
|      CH2   |
|      |     |
|      CH2   |
|      |     |
COOH   NH — CH2
```

[1]) *Königs*, Ber. d. Deutsch. chem. Ges. Bd. 27. S. 1501 (1894).

des wichtigsten Spaltungsproduktes der Chinabasen, hat *Königs* [1]) auf analytischem wie synthetischem Wege erbracht.

Auch andere Chinaalkaloide zerfallen bei der energischen Einwirkung von Chromsäure in analoger Weise unter Aufnahme von drei Atomen Sauerstoff je in eine Chinolincarbonsäure und Piperidincarbonsäure, wie nachfolgende Zusammenstellung zeigt:



Hydrocinchonin ⟶ Cinchoninsäure und Cincholoipon.

Die Konstitution der vorstehend genannten Carbonsäuren ist, wie wir unten näher schildern werden, durch die mühsamen Untersuchungen von *Skraup* und insbesondere von *W. Königs* vollständig aufgeklärt worden und so ergaben sich aus dem geschilderten Oxydationsverlauf weitgehende Schlüsse über die Konstitution der Chinaalkaloide.

Die genannte Cinchoninsäure stellt das Hauptoxydationsprodukt des Cinchonins dar, weshalb letzteres als eine p-Verbindung des Chinolins anzusehen ist, in der bei der Oxydation der in p-Stellung den H substituierende Anteil in eine COOH-Gruppe umgewandelt wird. Dieser Anteil muß die Hydroxylgruppe des Cinchonins enthalten, da er bei der Oxydation verschwindet, ohne Oxycinchoninsäure zu liefern. Man erhält daher die empirische Zusammensetzung dieses substituierenden Radikals als Differenz, die sich aus der Formel des Cinchonins und der des Chinolins ergibt:

$$C_{19}H_{21}N_2(OH) - C_9H_6N \longrightarrow C_{10}H_{15}N(OH)$$

Das Cinchonin ist also ein p substituiertes Chinolin gemäß der Formel:

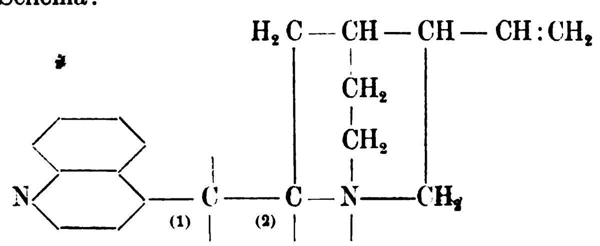
N — $C_{10}H_{15}N(OH)$

[1]) *Königs*, Ber. d. Deutsch. chem. Ges. Bd. **27**. S. 900 u. 1501 (1894); Bd. **28**. S. 1896 u. 3150 (1895); Bd. **30**. S. 1326 (1897); Bd. **35**. S. 1349 (1902); Bd. **37**. S. 3244 (1904); Ann. d. Chem. Bd. **347**. S. 143 (1906); *Königs* und *Bernhard*, Ber. d. Deutsch. chem. Ges. Bd. **38**. S. 3049 (1905). — Man vergl. auch *Skraup*, Wiener Monatshefte. Bd. **9**. S. 783 (1888); Bd. **10**. S. 39 (1889); Bd **16**. S. 159 (1895); Bd. **17**. S. 365 (1896); Bd. **21**. S. 879 (1900); *Skraup* und *Piccoli*, Wiener Monatshefte. Bd. **23**. S. 269 (1902).

die man als aus zwei Teilen gebildet ansehen kann, von denen der eine aus dem Chinolinkern — die sogenannte „Chinolinhälfte“ — der andere — die sogenannte „zweite Hälfte“ des Cinchonins — aus der Gruppierung $C_{10}H_{15}N(OH)$ besteht.

Die Atomanordnung der Gruppierung $C_{10}H_{15}N(OH)$ ergab sich aus der oben angedeuteten Konstitution des zweiten Oxydationsproduktes, des Merochinens.

Aus dem Verlaufe der Oxydation ergibt sich ferner, daß die beiden Kohlenstoffatome, die in Form von Carboxyl in den Oxydationsprodukten Cinchoninsäure und Merochinen erscheinen, im Cinchonin direkt mit einander verknüpft sein müssen. Man kommt demgemäß zu folgendem Schema:



Bei jener Oxydation verschwindet das im Cinchonin ursprünglich vorhandene Hydroxyl; zugleich verwandelt sich das eine der beiden tertiären Stickstoffatome in das sekundäre des Merochinens. Es muß daher nicht nur eine Kohlenstoff-Kohlenstoffbindung gelöst werden, sondern noch eine andere, tiefeingreifende Veränderung eintreten.

6. Einen sicheren Aufschluß über diese Veränderung haben die Untersuchungen von *v. Miller* und *Rhode* gebracht.[1]) Sie haben gefunden, daß sich das Cinchonin beim Kochen mit verdünnter Essigsäure in ein Iminoketon, das sogenannte Cinchotoxin, unter Sprengung einer Kohlenstoff-Stickstoffbindung

$$\begin{array}{ccccc} \mathrm{C} & & & \mathrm{C} & \\ | & | & & | & | \\ \mathrm{C(OH)} - & \mathrm{N} & \longrightarrow & \mathrm{CO} & \mathrm{NH} \\ | & | & & | & | \\ \mathrm{C} & & & \mathrm{C} & \end{array}$$

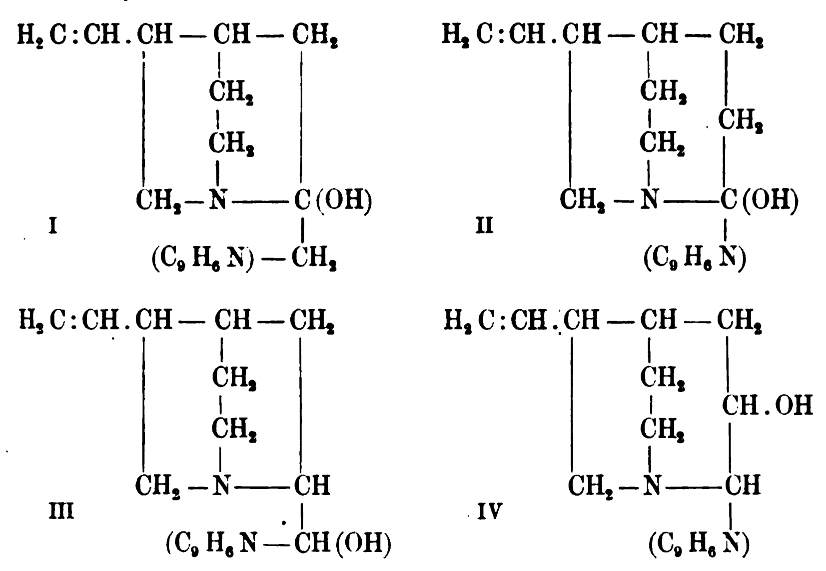
umlagert.

Damit klärt sich der merkwürdige Verlauf der Oxydation des Cinchonins zu Cinchoninsäure und Merochinen wie folgt auf: ein Kohlenstoffatom, welches das alkoholische Hydroxyl trägt und mit einem Stickstoffatom in direkter Bindung steht, wird zum Carboxyl der Cinchoninsäure und des Merochinens oxydiert.

---

[1]) *v. Miller* und *Rhode*, Ber. d. Deutsch. chem. Ges. Bd. **27**. S. 1187 u. 1279 (1894); Bd. **28**. S. 1056 (1895); Bd. **33**. S. 3214 (1900).

Man konnte demnach für das Cinchonin noch die folgenden 4 Formeln[1]) in Betracht ziehen:

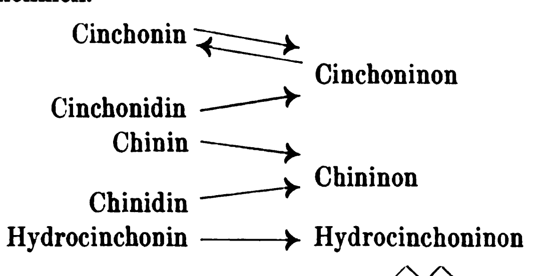


die dem zunächst bekannten experimentellen Material mehr oder weniger gerecht wurden.

Von denselben schieden I und II aus, als die Versuche von *P. Rabe*[2]) und seinen Mitarbeitern über die gemäßigte Oxydation von Chinaalkaloiden ergaben, daß die 5 untersuchten Basen (Cinchonin und Cinchonidin, Chinin, Chinidin und Hydrocinchonin) ein sekundäres Hydroxyl enthalten. Sie gehen wie oben beschrieben unter Verlust von 2 Wasserstoffatomen in Ketone

$$>CH(OH) \longrightarrow CO$$

über. Die im einzelnen gewonnenen Resultate sind der nachfolgenden Tabelle zu entnehmen.



[1]) In denselben bedeutet C_9H_6N den Chinolinrest (Chinolinring mit N).

[2]) *P. Rabe*, *W. Schneider*, *E. Ackermann*, *W. Naumann* und *E. Kuliga*, Ber. d. Deutsch. chem. Ges. Bd. **40**. S. 3655 (1907); Bd. **41**. S. 62 (1908); — Ann. d. Chem. Bd. **364**. S. 330 (1909); Bd. **365**. S. 353 (1909).

Es sei besonders darauf aufmerksam gemacht, daß die Reduktion des Cinchoninons wieder zum Cinchonin führt. Durch diese Rückverwandlung ist die unmittelbare Zusammengehörigkeit der Ketone mit den Mutteralkaloiden sichergestellt. Man darf also auch die Ergebnisse, die beim Abbau der Ketone erhalten worden sind, ohne weiteres auf die Chinabasen selbst übertragen.

Um nun eine Auswahl zwischen den noch bleibenden Strukturbildern III und IV zu treffen, behandelte *Rabe*[1]) die Ketone — Cinchoninon und Chininon — mit salpetriger Säure, und zwar in Form ihres Amylesters. Entweder mußte sich in ihnen, entsprechend der Formel IV, der Rest $-CH_2-CO-CH<$ oder entsprechend der Formel III, der Rest $-CH_2-CH-CO-$ finden, und nur bei der ersten Annahme wäre infolge der Nachbarstellung von Methylen zu Carbonyl die direkte Bildung eines Isonitroderivates

$$-CH_2-CO- \longrightarrow -C(NOH)-CO-$$

möglich. Der Versuch hat nun ergeben, daß sich wohl eine Isonitrosoverbindung bildet, daß aber ihre Bildung unter gleichzeitigem Zerfall des Moleküls in zwei Stücke erfolgt. Das eine Bruchstück erwies sich als Cinchoninsäure bzw. Chininsäure, das andere als Base, die bei der Hydrolyse unter Aufnahme von 2 Molekülen Wasser Hydroxylamin und Merochinen liefert. Damit ist also einerseits die Bindungsweise des Carbonyls im Cinchoninon bzw. Chininon erkannt, andererseits die Verknüpfung mit den oben erwähnten Arbeiten über die oxydative Spaltung des Cinchonins bzw. Chinins in Cinchoninsäure bzw. Chininsäure und Merochinen gewonnen.

Man gelangt somit für das Cinchonin zur Formel III.

Merochinen.

```
        H\   /CH2.COOH
          \C/
  H2C  /    \  CH.CH = CH2
      |      |
  H2C  \    /  CH2
         NH
```

Das Merochinen erwies sich nach den Untersuchungen von ***Königs*** als β-Vinyl-γ-piperidinessigsäure. Es liefert bei weiterer Oxydation mit Chromsäuremischung oder mit Kaliumpermanganat Cincholoiponsäure und Loiponsäure.

---

[1]) *P. Rabe*, Ann. d. Chem. Bd. **365**. S. 353 (1909).

```
H\   /CH₂.COOH            H\   /COOH
   C                         C
H₂C / \ CH.COOH          H₂C / \ CH.COOH
    |   |                    |   |
H₂C \   / CH₂            H₂C \   / CH₂
     NH                       NH
```

Cincholoiponsäure — Loiponsäure

Die Annahme eines Pyridinkernes in diesen drei Oxydationsprodukten der „zweiten Hälfte" des Cinchoninmoleküls gründet sich auf die Umwandlung des Merochinens in β-Collidin (γ-Methyl-β-äthylpyridin), das durch Oxydation mit Kaliumpermanganat der Reihe nach Homonikotinsäure und Cinchomeronsäure gibt. Das Vorhandensein des Pyridinringes wird auch noch bewiesen durch die Umwandlung der Cincholoiponsäure beim Erhitzen mit konzentrierter Schwefelsäure auf 260—270° in γ-Methylpyridin oder Picolin und durch die Identität der Loiponsäure mit Hexahydrocinchomeronsäure.

Darstellung des Merochinens. 50 Teile in verdünnter Schwefelsäure gelösten Cinchonins werden mit 100 Teilen in einem Liter Wasser gelöster Chromsäure und dann mit so viel Schwefelsäure versetzt, als zur Sättigung des Chromoxyds nötig ist. Nach vier Stunden gießt man die Flüssigkeit in überschüssiges Barytwasser, erhitzt das Ganze zum Sieden und fällt den überschüssigen Baryt mit Kohlensäure. Der Niederschlag von Chromoxyd, Bariumsulfat und Bariumcarbonat wird abfiltriert, das Filtrat eingeengt und mit der berechneten Menge Kupfersulfat versetzt. Nach Abscheidung des Bariumsulfats, Fällen des Kupfers mit Schwefelwasserstoff und der Schwefelsäure mit Baryt wird das letzte Filtrat mit Bleicarbonat gesättigt und filtriert. Die auf dem Wasserbade bis zur Sirupdicke eingeengte Flüssigkeit wird zuletzt mit Alkohol behandelt. Dabei fällt das Bleisalz der Cincholoiponsäure aus, während dasjenige des Merochinens in Lösung bleibt. Man erhält das Bleisalz der Cincholoiponsäure rein durch erneutes Auflösen in wenig Wasser und Fällen mit kaltem Äthylalkohol. Das Bleisalz des Merochinens wird in Alkohol gelöst und mit Schwefelwasserstoff behandelt. Das Filtrat vom Bleisulfid wird zur Trockne verdampft, der Rückstand mit kaltem Äthylalkohol aufgenommen, filtriert, aus dem Filtrat der Alkohol abdestilliert und der Rückstand aus heißem Methylalkohol umkristallisiert. Das so erhaltene Merochinen schmilzt bei 222°, das Chlorhydrat seines Äthylesters bei 165°.

Chinin, Chinotoxin und Cinchotoxin geben, in vorstehender Weise behandelt, ebenfalls Merochinen.

Um Merochinen aus Cinchen oder aus Chinen zu erhalten, verfährt man folgendermaßen: 10 Cinchen oder Chinen werden mit 5 *g*

Phosphorsäure und 20 cm^3 Wasser im Einschmelzrohr 10 Stunden lang auf 170—180° erhitzt. Der rotbraune Röhreninhalt, der Lepidin und Merochinen enthält, wird mit Wasser ausgezogen, dann mit Barytwasser gesättigt und der überschüssige Baryt mit Kohlensäure gefällt. Zur Entfernung des Lepidins wird mit Wasserdampf destilliert, der Destillationsrückstand filtriert und auf dem Wasserbade auf ein kleines Volumen eingedampft. Man filtriert von neuem, behandelt die wässerige Lösung zuerst mit Chloroform, dann mit Äther und dampft sie schließlich auf dem Wasserbade zur Trockne ein. Der Rückstand wird mit wenig Äthylalkohol behandelt und das darin unlösliche Merochinen aus Methylalkohol umkristallisiert.

Man reinigt das Merochinen, indem man es mit Wasser und Tierkohle erhitzt, die Lösung filtriert, das Filtrat auf dem Wasserbade zur Trockne verdampft, den Rückstand in Methylalkohol löst und die Lösung mit dem gleichen Volumen Essigäther fällt.

Eigenschaften und Derivate des Merochinens. Es bildet farblose Kristalle, die bei 223—224° unter Zersetzung schmelzen und bei stark vermindertem Druck unzersetzt destillieren. Leicht löslich in Wasser, sehr wenig löslich in kaltem Äthylalkohol, kaum löslich in Äther und Chloroform. Ist in wässeriger und salzsaurer Lösung rechtsdrehend. Eine 10%ige wässerige Lösung (spezifisches Gewicht bei 20° = 1,0219) zeigte in einer 10 *cm* langen Röhre eine Rechtsdrehung von 2° 49′ 6″, woraus sich berechnet $[\alpha]_D = + 27° 58'$. Esterifiziert man das Merochinen mit absolutem Alkohol unter Einleiten von Chlorwasserstoffgas, so erhält man das Chlorhydrat des Äthylesters in farblosen Nadeln vom Schmelzpunkt 165°. Der freie Äthylester $C_9H_{14}NO_3C_2H_5$ destilliert bei einem Druck von 715 *mm* bei 254—258° unter teilweiser Zersetzung. Versetzt man die konzentrierte wässerige Lösung vom Chlorhydrat des Merochinens mit Goldchlorid, so scheidet sich nach kurzem Stehen ein Golddoppelsalz der Formel $C_9H_{15}NO_2 . HAuCl_4$ in kurzen gelben Nadeln aus, die bei 142° unter Zersetzung schmelzen. Das Vorhandensein einer NH-Gruppe im Merochinen ergibt sich aus der Bildung einer Azetylverbindung (Schmelzpunkt 110°), einer Nitrosoverbindung (Schmelzpunkt 67°) sowie derjenigen von N-Alkylderivaten.[1]) Das Vorhandensein eines Carboxyls im Merochinen folgt aus der Bildung von Estern.

Erhitzt man Merochinen für sich oder mit Sublimat und verdünnter Salzsäure (1:2) in Einschmelzröhren auf 250—260°, oder mit Silberazetat und verdünnter Essigsäure auf 180°, oder mit Quecksilberazetat und Wasser nach der Methode von *Tafel*[2]) auf 150°, so zersetzt sich das Merochinen unter Abspaltung von Kohlensäure, 4 Atomen

[1]) *P. Rabe* und *R. Ritter*, Ann. d. Chem. Bd. **350**. S. 180 (1906).

[2]) *Tafel*, Ber. d. Deutsch. chem. Ges. Bd. **25**. S. 1627 (1892).

Wasserstoff und Bildung von β-Collidin oder β-Äthyl-γ-methylpyridin, das auch durch Destillation mit Ätzkali aus dem Cinchonin entsteht. Das Pikrat des β-Collidins schmilzt bei 148 bis 150°, das Platinsalz bei 140—141°. Collidin liefert beim Erhitzen mit 4%iger, wässeriger, mit verdünnter Schwefelsäure angesäuerter Kaliumpermanganatlösung zwei Carbonsäuren: die eine bei 250—254° schmelzende ist Cinchomeronsäure (β-γ-Pyridindicarbonsäure) $C_5H_3N(COOH)_2$, die andere bei 213—214° schmelzende ist Homonikotinsäure (γ-Methylpyridin-β-carbonsäure) $C_5H_3N \cdot CH_3 \cdot COOH$. Diese Tatsachen lassen keinen Zweifel darüber, daß die CH_3-Gruppe sich in der γ-Stellung des Piperidinrestes findet. Die Substitution eines H der CH_3-Gruppe durch COOH bewies *Königs* unter anderem dadurch, daß er das später zu behandende β-Äthylchinuclidin aus dem Merochinen gewann und in β-Collidin und Cincholoipon überführte. Erhitzt man 1 Teil Merochinen gemischt mit 2 Teilen Kalk und 14 Teilen Zinkpulver im Wasserstoffstrom, so entsteht β-Lutidin.[1]) Allerdings, wie das bei Zinkstaubdestillationen meistens der Fall ist, nur in sehr geringer Ausbeute (1% der Theorie). Es ist eine fast farblose Flüssigkeit, die bei 160—165° siedet.

Die Oxydation der Merochinens zur Cincholoiponsäure wird folgendermaßen durchgeführt. Man erhitzt 3 *g* Merochinen gelöst in 70 *cm*³ Wasser und 9 *cm*³ konzentrierter Schwefelsäure am Rückflußkühler und läßt allmählich eine Lösung von 6 *g* Chromsäure in 10 *cm*³ Wasser zufließen. Nachdem die Flüssigkeit intensiv grün geworden ist, wird zur Entfernung der Schwefelsäure unter weiterem Erhitzen überschüssiges Barytwasser zugesetzt, das überschüssige Baryt mit Kohlensäure gefällt und filtriert. Das Filtrat wird auf dem Wasserbade zur Trockne eingedampft und der Rückstand in der Kälte mit absolutem Alkohol aufgenommen. Der zurückbleibende unlösliche Teil wird auf dem Wasserbade zweimal mit Salzsäure zur Trockne eingedampft und der Rückstand mit absolutem Alkohol behandelt. Die entstehende alkoholische Lösung hinterläßt beim Eindampfen das Chlorhydrat der Cincholoiponsäure. Zur Reinigung wird es aus wenig verdünnter Salzsäure umkristallisiert. Es schmilzt bei 194° unter Kohlensäureentwicklung. Aus dem Chlorhydrat setzt man durch Einwirkung von Silbercarbonat und darauf folgende Behandlung mit Schwefelwasserstoff die Cincholoiponsäure in Freiheit. Sie schmilzt bei 222° unter Zersetzung. Ausbeute gering.

Sie ist besser bei der Oxydation mit Kaliumpermanganat, die folgendermaßen durchgeführt wird. Man löst 4 *g* Merochinen in einer Mischung von 50 *cm*³ Wasser und 6 *g* konzentrierter Schwefelsäure und gießt unter Eiskühlung und Rühren der Lösung mit einer Turbine

---

[1]) *Königs,* Ann. d. Chem. Bd. 347. S. 193, 232 (1906).

langsam eine 2%ige Lösung von Kaliumpermanganat zu, bis die Färbung der Permanganatlösung erhalten bleibt (500 *cm*³). Die abgekühlte Lösung wird filtriert und der größte Teil der Flüssigkeit abdestilliert. Zum Destillationsrückstand fügt man 250 *cm*³ Wasser, destilliert dieselben wieder ab und wiederholt das noch zweimal. Das überdestillierte Wasser enthält Ameisensäure entsprechend der Gleichung

$$C_9H_{15}NO_2 + O_4 = C_8H_{13}NO_4 + H.COOH$$

die man durch Neutralisieren mit Bariumcarbonat und Eindampfen auf dem Wasserbad als Bariumsalz isolieren kann. Der beim Abdestillieren der Ameisensäure verbleibende Destillationsrückstand wird mit Schwefelsäure behandelt, filtriert und auf dem Wasserbade zur Trockne eingedampft. Der Rückstand wird mit Alkohol und Salzsäuregas unter gelindem Erwärmen behandelt und aus der entstehenden Lösung der Alkohol verjagt. Der Rückstand wird in wenig Wasser gelöst, mit wenig Natronlauge behandelt, mit Äther extrahiert und die Ätherlösung mit frisch geglühtem Natriumsulfat getrocknet. Der beim Abdampfen des Äthers verbleibende Rückstand liefert, in konzentrierter alkoholischer Salzsäure gelöst, das Chlorhydrat des Cincholoiponsäureesters. Zur Reinigung erhitzt man es mit Essigester, löst dann in absolutem Alkohol, filtriert und fügt der alkoholischen Lösung bis zur beginnenden Kristallisation Essigäther zu. Man erhält so farblose Nadeln vom Schmelzpunkt 164—165°. Aus diesem Estersalz läßt sich durch wiederholte Behandlung mit verdünnter Salzsäure auf dem Wasserbade das Chlorhydrat der Cincholoiponsäure abscheiden, das unter Zersetzung bei 194° schmilzt.

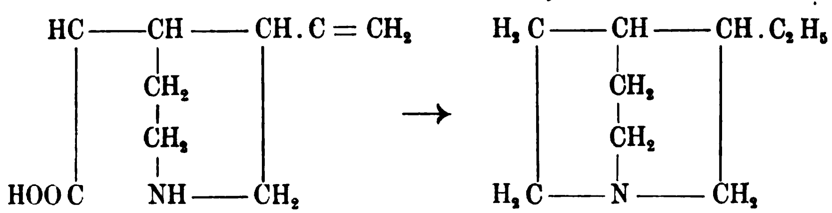
Hydrierung des Merochinens zu Cincholoipon. Die Vinylgruppe des Merochinens geht bei der Hydrierung in die Äthylgruppe über. Sie erfolgt am besten nach der Methode von *Willstätter*.[1]) Man löst 20 *g* Merochinen in 200 *cm*³ konzentriertem Jodwasserstoff und überläßt die Lösung in einer geschlossenen Flasche 8—10 Tage sich selbst. Sie wird hierauf unter Kühlung mit Zinkstaub in kleinen Anteilen versetzt, nach und nach in 1 *l* Eiswasser gegossen und darin 2—3 Tage lang unter Kühlen und häufigem Schütteln gelassen. Man filtriert, wäscht mit warmem Wasser und verdampft die Flüssigkeit auf dem Wasserbade zur Trockne. Der Rückstand wird mit Bleiacetatlösung behandelt und filtriert. Das Filtrat wird mit Schwefelwasserstoff entbleit, das Filtrat vom Bleisulfid mit Salzsäure gesättigt, dann mit frisch gefälltem Silberchlorid behandelt und auf dem Wasserbade verdampft, wobei ein Trockenrückstand verbleibt, der mit absolutem Alkohol aufgenommen wird. Aus der mit Wasser versetzten Lösung kristallisiert das Chlorhydrat des Cincholoipons aus, das bei 198—200° schmilzt. Es liefert, nach einander mit Silber-

---

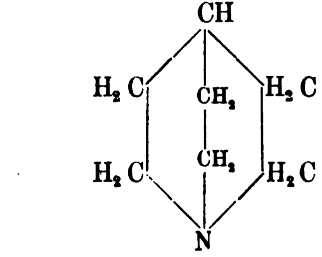
[1]) *Willstätter*, Ber. d. Deutsch. chem. Ges. Bd. 33. S. 368 (1900).

carbonat und Schwefelwasserstoff behandelt, Cincholoipon, das aus Methyl- und Äthylalkohol kristallisiert und bei 236—238° unter Zersetzung schmilzt.

Überführung von Merochinen in β-Äthylchinuclidin.[1])



Als Chinuclidin bezeichnet *Königs* die nachfolgende hypothetische Base,



welche eine Brücke von zwei Kohlenstoff-Atomen zwischen dem Stickstoff und dem γ-Kohlenstoffatom des Piperidins enthält. Er hielt den Chinuclidinring für den Hauptring der zweiten Molekülhälfte der Chinaalkaloide.

Ein Derivat derselben, das -Äthylchinuclidin, haben *Königs* und *Bernhardt* auf zweierlei Weise dargestellt. Einerseits ausgehend von dem aus Merochinen entstehenden β-Collidin oder γ-Methyl-β-äthylpyridin, andererseits aus dem durch Abbau der Chinaalkaloide erhaltenen Cincholoipon.

a) γ-Methyl-β-äthylpyridin wurde zunächst durch 36stündiges Erhitzen mit 40%igem Formalin und 50%iger Essigsäure (6,5 *cm*³) in Einschmelzröhren kondensiert zu dem Monomethylol-β-collidin, $CH_2(OH).CH_2.C_5H_3(C_2H_5)N$. Bei der Reduktion desselben mit Natrium und Alkohol entsteht das Monomethylolhexahydro- -collidin (Formel I), und aus diesem durch Kochen mit Jodwasserstoff und rotem Phosphor das Jodhydrat der jodhaltigen Base von der Formel II. Letzteres kann mit Leichtigkeit in das β-Äthylchinuclidin übergeführt werden, indem man die jodhaltige Base vorsichtig in Freiheit setzt und die ätherische Lösung einige Zeit stehen läßt. Dabei tritt das an den Kohlenstoff gebundene Jodatom

[1]) *Königs*, Ber. d. Deutsch. chem. Ges. Bd. 37. S. 3244 (1904); *Königs* und *Bernhart*, ebenda. Bd. 38. S. 3049 (1905).

mit dem Imidwasserstoff aus unter Bildung des Jodhydrates des tertiären β-Äthylchinuclidins.

I $CH.CH_2.CH_2.OH$ II $CH.CH_2.CH_2.J$

H_2C $CH.C_2H_5$ → H_2C $CH.C_2H_5$ →

H_2C CH_2 H_2C CH_2

NH NH

CH

H_2C CH_2 $CH.C_2H_5$

H_2C CH_2 CH_2

N

b) Eine optische Form des β-Äthylchinuclidins bildet sich, wenn man das durch Abbau der Chinaalkaloide erhaltene Cincholoipon (III) esterifiziert, den Äthylester mit Natrium und Alkohol reduziert, das dabei gebildete mit dem Monomethylolhexahydro-β-collidin stereoisomere Alkin mit Jodwasserstoff und Phosphor kocht und die so entstandene jodhaltige Base $C_9H_{18}JN$ in ätherischer Lösung stehen läßt. Damit ist die Stellung des Carboxyls in Cincholoipon und im Merochinen, welch letzteres ja durch Reduktion in ersteres übergeführt werden kann, endgültig festgestellt.

III $CH.CH_2.CO_2H$ $CH.CH_2.CH_2OH$

H_2C $CH.C_2H_5$ → H_2C $CH.C_2H_5$ →

H_2C CH_2 H_2C CH_2

NH NH

CH

H_2C CH_2 $CH.C_2H_5$

H_2C CH_2 CH_2

N

Für die von *Königs* aufgestellten Konstitutionsformeln von Cincholoipon und Merochinen, den beiden wichtigen Abbauprodukten der

Chinabasen, ist also der Beweis auf analytischem wie auf synthetischem Wege erbracht.

Eigenschaften des β-Äthylchinuclidins. Es ist eine tertiäre Base vom Siedepunkt 190—192° bei 720 *mm*. Das Chlorhydrat ist sehr schwer löslich in heißem Essigester und schmilzt bei 208—211°, das Pikrat schmilzt bei 153—154°, das Hydrochloraurat bei 176—178°, das Hydrochloroplatinat bei 221° unter Zersetzung.

Synthese des Chinuclidins. Die Base wurde von *Löffler* und *Stietzel*[1]) synthetisch aus γ-Picolin hergestellt gemäß dem Schema:

```
      CH3                 CH2.CH2OH                  CH2.CH2OH
      |                   |                          |
      C                   C                  H2C-----CH-----CH2
    //  \               //  \                 |              |
 HC       CH   CH2O   HC      CH      H       |              |      HJ+P
 |        ||   --->   |       ||    --->      |              |      --->
 HC       CH          HC      CH             H2C-----NH-----CH2
   \\   /               \\  /
     N                    N
 γ-Pikolin            γ-Pikolylalkin           γ-Pipekolylalkin

              CH2.CH2J
              |
      H2C-----CH-----CH2           H2C-----CH-----CH2
       |              |             |      |       |
       |              |     KOH     |     CH2      |
       |              |     --->    |      |       |
       |              |             |     CH2      |
       |              |             |      |       |
      H2C-----NH-----CH2           H2C-----N------CH2
             /  \                      Chinuklidin
            H    J
```

Man kondensiert das γ-Picolin mit 1 Molekül Formaldehyd in 20%iger wässeriger Lösung bei 135—140°. Das erhaltene γ-Picolylalkin ist eine Flüssigkeit vom Siedepunkt 125—126°; es wird mit Natrium und siedendem Alkohol zu γ-Pipecolylalkin reduziert, einem farblosen Sirup vom Siedepunkt 227—228°. Das Alkin bildet, mit 70%iger Jodwasserstoffsäure und rotem Phosphor auf 130—135° im Einschmelzrohr erhitzt, das Jodhydrat der oben angeführten Jodbase, rosenrote, bei 158—159° schmelzende Nadeln. Aus ihm erhält man durch Einwirkung von Kali- oder Natronlauge das Chinuclidin, das aus der Reaktionsflüssigkeit mit Äther extrahiert und über das Pikrat gereinigt wird. Das Chinuclidin ist ein Öl vom Siedepunkt 140—141°, D_4^{20} = 0,9139, in Wasser, Alkohol und Äther löslich und mit Wasserdampf flüchtig; sein Chloroplatinat schmilzt bei 212°.

[1]) *Löffler* und *Stietzel*, Ber. d. Deutsch. chem. Ges. Bd. 42. S. 124 (1909).

Cincholoiponsäure.

```
H\     /CH2 . COOH
   C
  / \
H2 C    C<H
  |    |  COOH
H2 C    CH2
   \  /
    NH
```

Sie ist wie die Cinchoninsäure eines der Hauptoxydationsprodukte des Cinchonins bei Behandlung mit Chromsäure in schwefelsaurer Lösung. Entsteht auch bei der Oxydation von Chinin, Chinidin und Cinchonidin, aus Teninen, Cinchonicin und Chinicin. Kristallisiert aus Wasser in Prismen mit 1 Molekül H_2O, die bei 126—127° und wasserfrei bei 220—221° schmelzen. Ist in Alkohol und Äther unlöslich, in angesäuertem Alkohol leicht löslich. Sie ist eine zweibasische Säure, da sie beim Erhitzen mit Alkohol und Salzsäure den Diäthylester liefert, eine sekundäre Base, weil sie durch Essigsäureanhydrid am Stickstoff acetyliert wird und bei der Behandlung mit salpetriger Säure die Nitrosoverbindung $C_8H_{12}N(NO)O_4$ liefert. Die Anwesenheit des Pyridinkernes im Molekül ergibt sich daraus, daß das Bleisalz der Säure beim Destillieren mit Zinkstaub hauptsächlich Pyridin liefert. Die Nachbarschaft der beiden Carboxyle der Cincholoiponsäure folgt unter anderem daraus, daß sie beim Erhitzen mit Resorcin und Chlorzink ein Fluorescein liefert.[1])

Die Bildung eines Anhydrids der Cincholoiponsäure schließt die p-Stellung (β-α') für die beiden Carboxyle aus und läßt nur noch die drei Stellungen β-α, β-γ und β-β' zu. Die Stellung β des einen Carboxyls ist dadurch sichergestellt, daß das Merochinen und Cincholoipon bei der Destillation mit Zinkpulver β-Äthylpyridin (β-Lutidin) geben. Die γ-Stellung des zweiten Carboxyls findet eine Bestätigung darin, daß das Chlorhydrat der Cincholoiponsäure durch Einwirkung von konzentrierter Schwefelsäure bei 265—270° Wasserstoff und Kohlensäure abspaltet unter Bildung von γ-Methylpyridin.[2])

S y n t h e s e d e r C i n c h o l o i p o n s ä u r e. Die Formel der Cincholoiponsäure konnte endgültig von *A. Wohl* auf synthetischem Wege festgelegt werden, dem es gelang, die beiden theoretisch möglichen racemischen Verbindungen auf folgendem Wege herzustellen.[3]) Behandelt man Chlorpropionacetal mit Ammoniak und absolutem Alkohol im Autoklaven 8—10 Stunden lang bei 110—112° (Ölbad), so bildet sich Imidopropionacetal, das bei Einwirkung von konzentrierter Salzsäure in das Chlorhydrat des Δ^3-Tetrahydropyridinaldehyds (3) übergeht, vom Schmelzpunkt 144—145°. Aus dem Chlor-

---

[1]) *Miller* und *Rohde*, Ber. d. Deutsch. chem. Ges. Bd. **27**. S. 1188 (1894).
[2]) *Skraup*, Monatsh. f. Chem. Bd. **17**. S. 368 (1896).
[3]) *A. Wohl*, Ber. d. Deutsch. chem. Ges. Bd. **40**. S. 4679 und 4711 (1907).

hydrat des Oxims dieses Pyridinaldehyds entsteht durch Einwirkung von Thionylchlorid in der Kälte das Chlorhydrat des 4-Chlorpiperidin-3-nitrils, Prismen vom Schmelzpunkt 192—193°. Es wird mehrere Stunden auf dem Wasserbade mit Natriumalkoholat in alkoholischer Lösung und mit Malonester erwärmt, dann mit Schwefelsäure neutralisiert, mit Natriumcarbonat schwach alkalisch gemacht und hierauf mit Wasser und Äther ausgeschüttelt. Der ätherische Auszug liefert, mit Barytwasser erhitzt, je nach der Dauer der Einwirkung verschiedene Produkte, so erhält man, wenn man nach $^1/_2$ stündigem Erhitzen die Masse mit Schwefelsäure und dann mit Salzsäure wieder aufnimmt, das Chlorhydrat der α-rac. Piperidincarbamid-(3)-essigsäure-(4), die bei 244—245° schmilzt und bei der Hydrolyse mit Salzsäure das Chlorhydrat der α-Cincholoiponsäure liefert. Erhitzt man 1—$1^1/_2$ Stunden mit Baryt und behandelt dann in der eben beschriebenen Weise, so entsteht das Chlorhydrat der α-rac.-Nitrilsäure und daraus bei der Hydrolyse mit rauchender Salzsäure nach vier Stunden das Chlorhydrat der a-rac.-Cincholoiponsäure, das bei 212—213° unter Zersetzung schmilzt; beim zwölfstündigen Erhitzen mit Baryt, darauf folgender Behandlung mit Schwefelsäure und dann mit Salzsäure entstehen die beiden stereoisomeren racemischen Körper, als α- und β-racemische Verbindungen unterschieden. Sie werden aus den Chlorhydraten durch Einwirkung von Silbercarbonat in Freiheit gesetzt. *Wohl*[1]) konnte die Racemate durch Brucin in entsprechenden optisch-aktiven Formen spalten. Er reinigte die erhaltenen Salze durch wiederholtes Umkristallisieren aus Wasser, behandelte sie mit Baryt, zersetzte die Bariumsalze mit der berechneten Menge Schwefelsäure und schied durch fraktionierte Kristallisation. Er erhielt hierbei optisch aktive Säuren.

Von diesen vier optisch aktiven Formen erwies sich die d-β-Säure in allen Eigenschaften vollkommen identisch mit der von *Skraup* aus dem Chinin erhaltenen Cincholoiponsäure.

Durch diese Synthese, die durch nachfolgende Formelreihe zum Ausdruck gebracht wird, ist die auf analytischem Wege ermittelte Konstitution der Cincholoiponsäure einwandfrei bewiesen.

C_2H_5O OC_2H_5 C_2H_5O OC_2H_5 C_2H_5O OC_2H_5 C_2H_5O OC_2H_5

CH CH CH CH

CH_2 CH_2 → CH_2 CH_2 $\xrightarrow{\text{HCl konz.}}$

CH CH_2 CH_2 CH_2

Cl Cl NH

H + H

NH

[1]) *Wohl* und *Maag*, Ber. d. Deutsch. chem. Ges. Bd. **42**. S. 627 (1909).

```
      CH                                  CH
H2C ⁄  ⧵⧵ C.CH:O     NH2OH      H2C ⁄  ⧵⧵ C.CH:NOH    SOCl2
  |      |           ——→        |      |              ——→
H2C ⧵  ⁄ CH2                    H2C ⧵  ⁄ CH2
      NH                                  NH

      C<H                              H⧵C⁄CH(COOC2H5)2
        Cl
H2C ⁄    ⧵ CH.CN    NaOC2H5+        H2C ⁄    ⧵ CH.CN         Ba(OH)2
  |        |         ——→              |        |              ——→
H2C ⧵    ⁄ CH2     CH2(COOC2H5)2    H2C ⧵    ⁄ CH2             HCl
      NH                                  NH

   H⧵C⁄CH2.COOH                        H⧵C⁄CH2.COOH
H2C ⁄    ⧵ CH.COOH                  H2C ⁄    ⧵ CH.COOH
  |        |            ——→           |        |
H2C ⧵    ⁄ CH2         Ag2CO3       H2C ⧵    ⁄ CH2
      NH.HCl                              NH
```

4-Chlor-piperidin-3-nitril-chlorhydrat[1],

```
      CHCl
H2C ⁄    ⧵ CH . CN
  |        |
H2C ⧵    ⁄ CH2
      NHHCl
```

10 *g* salzsaures Oxim des γ-Tetrahydro-pyridinaldehyds werden in 10 cm^3 gut abgekühltes Thionylchlorid allmählich eingetragen. Die Reaktion beginnt erst nach einiger Zeit, wird dann sehr lebhaft unter starker Gasentwicklung und liefert einen Sirup, der nach längerer Zeit kristallisiert. Nimmt man mehr Thionylchlorid als angegeben, so sind nach Ablauf der Reaktion zwei Schichten zu erkennen. Nachdem das Thionylchlorid im Vakuum von dem Sirup oder von den Kristallen bei 25—30° abgedampft ist, bleibt ein Produkt zurück, das mit Wasser noch etwas Schwefeldioxyd entwickelt. Durch Umkristallisieren aus Wasser und Entfärben mit Tierkohle wird das Chlornitril-chlorhydrat in farblosen Tafeln oder manchmal in derben, zentimeterlangen Prismen er-

[1]) *A. Wohl* und *M. S. Losanitch*, Ber. d. Deutsch. chem. Ges. Bd. **40**. S. 4698 (1907).

halten. Die erste Kristallisation ergibt 80—90% der Theorie. Bei 188° beginnt es die Farbe zu ändern und zersetzt sich bei 192—193° (korr.).

Δ^3-Tetrahydropyridin-nitril-(3),

```
        CH
      /    \\
  H2C        CH . CN
    |        |
  H2C        CH2
      \    /
        NH
```

Das im Kern befindliche Chloratom des Chlornitrilchlorhydrats spaltet sich in Form von Salzsäure schon in der Kälte außerordentlich leicht ab; dazu genügt es, die wässerige Lösung des Salzes mit einer solchen von Natriumhydroxyd zu vermischen. Zu einer konzentrierten, mit Eis abgekühlten Lösung von 30 *g* des Salzes werden unter Umrühren ganz allmählich 60 cm^3 40%ige Natronlauge zugesetzt, das abgeschiedene Öl und die wässerige Flüssigkeit gut durchgearbeitet und mehrmals mit Äther ausgeschüttelt. Da das Nitril außerordentlich leicht löslich in Wasser ist, muß man zunächst viel Äther anwenden, um die Bildung dreier Schichten, Salzlösung, Base + Wasser, Base + Äther, zu vermeiden. Nach dem Abdampfen der mit Kaliumcarbonat getrockneten ätherischen Auszüge hinterbleibt ein öliger Rückstand, der im hohen Vakuum (0,2 *mm*) bei 48°, unter 12 *mm* Druck bei 107,5° (korr.) siedet. Das Tetrahydropyridin-nitril ist eine farblose Flüssigkeit, wird beim Stehen gelb und mischt sich mit Wasser, Alkohol, Äther, Benzol, nicht mit Petroläther.

Anlagerung von Malonester an das Nitril.

Die Anlagerung wird in alkoholischer Lösung vorgenommen. 5,5 *g* Nitril ($^1/_{100}$ Mol.) werden in einen kleinen Erlenmeyerkolben gegeben, der mit einer Lösung von 1,4 *g* Natrium (1,2 Mol.) in 17—25 cm^3 absolutem Alkohol und mit 12 *g* Malonester beschickt ist und auf dem siedenden Wasserbade erhitzt. Die anfangs völlig klare, nur gelbliche Lösung trübt sich nach $^1/_4$—$^3/_4$ Stunden, wird dunkler und dicker und infolge fortschreitender Reaktion scheiden sich gelatinöse Produkte aus, die die ganze Flüssigkeit erfüllen.

Das dick gewordene Reaktionsprodukt wird nach 6stündigem Erhitzen in einen Erlenmeyerkolben von 200 cm^3 gegossen, mit Eis abgekühlt und mit n-Schwefelsäure neutralisiert: schon nach Zusatz von 35—40 cm^3 statt der theoretisch berechneten 60 cm^3 scheidet sich das ölige Anlagerungsprodukt vollständig aus — ein Zeichen, daß das Natrium auch für anders verlaufende Reaktionen verbraucht ist. Die mit etwas verdünnter Sodalösung schwach alkalisch gemachte Lösung wird mit Wasser versetzt, um Natriumsulfat in Lösung zu bringen und die Ölabscheidung zu vervollständigen, und mit Äther ausgeschüttelt. Nach

Abdampfen der flüchtig mit Natrium getrockneten ätherischen Auszüge verbleibt ein gefärbter, außer dem Hauptprodukt noch unveränderten Malonester enthaltender Rückstand (ca. 11 *g*), der direkt hydrolysiert wird. Je nachdem dieses mit rauchender Salzsäure oder mehr oder weniger Baryt bzw. in kürzerer oder längerer Zeit bewirkt wird, bilden sich verschiedene Produkte, und zwar eine Nitrilsäure, eine Säureamidcarbonsäure und zwei Dicarbonsäuren, die sich als stereoisomer und als 4-Pipecolin-3, m-dicarbonsäuren, also als die beiden racemischen Formen der Cincholoiponsäuren erweisen. Die niedriger schmelzende Säure (Schmelzpunkt 211°) wurde als α-, die höher schmelzende (Schmelzpunkt 229°) als β-rac.-Cincholoiponsäure bezeichnet.

Spaltung der rac.-β-Cincholoiponsäure.[1])

Die rac.-β-Cincholoiponsäure, die beim Aufbau in geringerer Menge entsteht, gibt weder mit Brucin noch mit den anderen, zu optischen Spaltungen gebräuchlichen Alkaloiden brauchbare Salze. Die Benzoyl- und Formylverbindung lassen sich nur in recht ungünstiger Ausbeute darstellen; schließlich wurde gefunden, daß die Acetylverbindung der β-Cincholoiponsäure besser zugänglich ist und mit Brucin gut kristallisierte Salze liefert, mit deren Hilfe die Spaltung gelingt.

rac.-β-Acetyl-cincholoiponsäure. Die Verbindung ist zunächst nach der Vorschrift von *Skraup*[2]) für Acetylierung der Cincholoiponsäure aus Chinin dargestellt worden.

3,5 *g* feinst gepulvertes β-Cincholoiponsäurebromhydrat werden mit 35 cm^3 Essigsäureanhydrid $^1/_2$ Stunde zum Sieden erhitzt und aus der klar gewordenen Lösung das Essigsäureanhydrid im Vakuum abdestilliert. Der zurückbleibende Sirup, mit heißem Alkohol aufgenommen und mit Äther bis zur beginnenden Trübung versetzt, liefert das Anhydrid der racemischen Acetylverbindung in rosettenartig gruppierten Kristallen (2,4 *g* = 88% Ausbeute). Schmelzpunkt 135—136° (korr.). Der Schmelzpunkt des *Skraup*schen optisch-aktiven Präparats liegt bei 131°.

Das Anhydrid wird mit wenig Wasser in Lösung gebracht, kurze Zeit aufs Wasserbad und dann in den Exsikkator über Schwefelsäure gestellt. Die rac.-β-Acetyl-cincholoiponsäure scheidet sich in dicken, harten, warzenförmigen Kristallen ab. Schmelzpunkt 184—185° (korr.).

d-β-Acetyl-cincholoiponsäure. 5 *g* reinste rac.-β-Acetylcincholoiponsäure (1 Mol.) werden in 35 cm^3 heißem Wasser gelöst und in die heiße, auf dem Wasserbad stehende Lösung 17 *g* Brucin (2 Mol.) eingetragen, nach beendigter Lösung noch $^1/_2$ Stunde auf dem Wasserbad belassen und die dünn sirupöse Lösung in den Exsikkator über Ätznatron gestellt. Nach 12 Stunden sind 2,5 *g* ziemlich dicker

[1]) *A. Wohl* und *R. Maag*, Ber. d. Deutsch. chem. Ges. Bd. 42. 627 (1909).
[2]) *Skraup*, Monatsschr. f. Chem. Bd. 17. S. 372 (1896).

Nadeln ausgeschieden. Eine zweite Fraktion ergibt 2,7 *g*, eine dritte Fraktion 1 *g*. Dann erscheinen neben den Nadeln augenscheinlich andere, weiße, mikrokristallinische Produkte. Die Kristalle werden jeweils gut mit Wasser gedeckt und, insgesamt 7,2 *g*, aus 6 cm^3 Wasser umkristallisiert. Das so erhaltene Brucinsalz schmilzt unscharf bei 107° und ist zur Reinabscheidung der aktiven Säure genügend einheitlich; es werden demgemäß zur Entfernung des Brucins 6 *g* Salz in 20 cm^3 Wasser gelöst, mit einer heißen konzentrierten Lösung von 2 *g* Barythydrat (das Doppelte der berechneten Menge) versetzt, abfiltriert, der Rückstand nochmals mit wenig Wasser ausgekocht, wiederum filtriert und die vereinigten Filtrate zur Entfernung von Spuren Brucin viermal mit Chloroform und dreimal mit Äther ausgeschüttelt. Aus der vollkommen brucinfreien Lösung wird das Barium in der Hitze mit 2,4 cm^3 fünffach-norm. Schwefelsäure genau gefällt und das Filtrat (ca. 50 cm^3) auf dem Wasserbad auf ein kleines Volumen verdampft. Nach 24 Stunden beginnt der über Schwefelsäure gestellte Sirup zu kristallisieren und erstarrt bald zu einer strahligen Kristallmasse, die reine d-Acetylcincholoiponsäure darstellend. Ausbeute 1,2 *g*; scharfer Schmelzpunkt 167—168°, übereinstimmend mit der Acetylcincholoiponsäure von *Skraup.*

d-β-Cincholoiponsäure-chlorhydrat. 0,6 *g* d-β-Acetylcincholoiponsäure werden mit der 20fachen Menge 20%iger Salzsäure während 5 Stunden zum Sieden am Rückflußkühler erhitzt, auf dem Wasserbad eingedunstet und die filtrierte Lösung mit einem Kristallsplitter von Cincholoiponsäure-chlorhydrat aus Chinin geimpft. Über Nacht hatten sich 0,3 *g* abgeschieden, dicke Prismen, drusenförmig angeordnet, die abgesaugt und mit Alkohol gewaschen werden. Schmelzpunkt 192—194°, in genauer Übereinstimmung mit der Angabe von *Skraup* und dem Befunde an der nach seiner Vorschrift hergestellten Verbindung; Misch-Schmelzpunkt 192—194°.

Eine 4,07%ige Lösung vom spez. Gewicht 1,0122 gibt im 1-*dm*-Rohr + 1,57°, entsprechend $\alpha_D^{20} = + 38{,}04°$.

Loiponsäure.

```
          HC.COOH
         /       \
     H2 C         CH.COOH
        |         |
     H2 C         CH2
         \       /
            NH
```

Sie findet sich in den Mutterlaugen der Cincholoiponsäure in Mengen von zirka 3/4% des oxydierten Cinchonins[1]), kristallisiert aus

[1]) *Skraup,* Monatsh. f. Chem. Bd. 17. S. 366 (1896).

Wasser in Prismen, die bei 259—260° unter Zersetzung schmelzen, ist in Alkohol fast unlöslich, in 20 Teilen Wasser von gewöhnlicher Temperatur löslich, auch in Alkalien und Mineralsäuren leicht löslich. *Königs* [1]) behandlete die Loiponsäure bei 190—200° mit Kaliumcarbonat und wenig Wasser und erhielt eine Hexahydrocinchomeronsäure und Piperidin-β, γ-dicarbonsäure, die er synthetisch gewonnen hatte, wodurch obige Formel der Loiponsäure bewiesen ist.

Es sei noch einmal zusammengefaßt, daß sich aus den bisherigen Darlegungen über die Oxydation des Cinchonins für die Konstitution desselben ergibt:

1. Daß es einen Chinolin- und einen Piperidinring enthält; 2. daß diese Ringe durch eine Seitenkette von 2—3 Kohlenstoffatomen verbunden sind, einer Kette, die an einer Seite mit dem Kohlenstoff in γ-Stellung am Chinolinkern, an der anderen Seite am Piperidinring, ebenfalls in γ-Stellung, haftet; 3. daß diese Kette bei der Oxydation zwei Carboxylgruppen liefert, die in die beiden Spaltungsstücke des Cinchoninmoleküls, nämlich in Cinchoninsäure und Merochinen, übergehen; daß im Cinchoninmolekül ein Alkoholhydroxyl vorhanden ist, das sich nicht mehr in den genannten Oxydationsprodukten findet.

Chininsäure, Cinchoninsäure und p-Methoxy-lepidin.

Synthese der Chininsäure und des p-Methoxy-lepidins.[2])

A. Pictet und *R. R. Misner* haben zwei Abbauprodukte des Chinins, nämlich die Chininsäure und das p-Methoxy-lepidin, auf künstlichem Wege nach der *Beyer*schen Methode [3]) dargestellt. Das p-Methoxy-lepidin ist von *Krakau* durch Destillation des Chinins mit Ätzkali, sowie von *W. Königs* durch Erhitzen des Chinins mit Wasser auf 200° erhalten worden. Seine Konstitution wurde nicht experimentell ermittelt, sondern nur aus der Analogie mit dem unter gleichen Bedingungen aus Cinchonin entstehenden Lepidin und dem aus Chinin erhältlichen p-Methoxy-chinolin abgeleitet.

Pictet und *Misner* haben es nach *Beyer* durch Kondensation von p-Anisidin mit Aceton und Methylal dargestellt.

$$CH_3.O\text{-}C_6H_4\text{-}NH_2 + \begin{matrix} CO.CH_3 \\ CH_3 \end{matrix} + CH_2O = CH_3.O\text{-}C_6H_3\langle\begin{matrix} C.CH_3 \\ CH \\ CH \\ N \end{matrix}\rangle + 2H_2O + 2H$$

---

[1]) *Königs*, Ber. d. Deutsch. chem. Ges. Bd. **30**. S. 1326 (1897).
[2]) *A. Pictet* und *R. R. Misner*, Ber. d. Deutsch. chem. Ges. Bd. **45**. S. 1800 (1912).
[3]) *C. Beyer*, Journ. f. prakt. Chem. Bd. **33**. S. 393 (1886).

Die Chininsäure wurde zuerst von *Skraup* durch Oxydation des Chinins mit Chromsäure erhalten und ihre Konstitution als p-Methoxy-chinolin-γ-carbonsäure dadurch bewiesen, daß sie durch Kaliumpermanganat die α, β, γ-Pyridin-tricarbonsäure und durch Behandlung mit Salzsäure und darauf folgende Destillation das p-Oxychinolin lieferte. *Pictet* und *Misner* konnten sie durch Kondensation von p-Anisidin mit Methylal und Brenztraubensäureester und Verseifen des entstandenen Esters bereiten.

$$CH_3.O\text{-}C_6H_4\text{-}NH_2 + \begin{matrix} CO.COOC_2H_5 \\ CH_3 \\ CH_2O \end{matrix} = CH_3O.C_9H_4N(C.COOC_2H_5) + 2H_2O + 2H$$

Bei all diesen Versuchen blieben die Ausbeuten an Chinolinderivaten sehr klein (sie überschritten niemals 5% der Theorie). Die *Beyer*sche Methode wird sich also kaum zur Darstellung der γ-Derivate des Chinolins eignen, die als Ausgangskörper für weitere synthetische Versuche im Gebiet der Chinaalkaloide notwendig wären. Zu diesem Zwecke müssen andere Verfahren herangezogen werden.

Zur Synthese von p-Methoxy-lepidin werden 25 *g* p-Anisidin in überschüssiger, konzentrierter Salzsäure gelöst; dazu gibt man eine Gemisch von 15 *g* Aceton und 15 *g* Methylal, welches vorher mit trockenem Chlorwasserstoff gesättigt worden ist, und erwärmt 6 Stunden auf dem Wasserbad. Das Produkt wird durch einen Dampfstrom von dem überschüssigen Aceton befreit, dann wird alkalisiert und nochmals mit Wasserdampf destilliert. Das übergehende basische Öl wird mit Äther extrahiert und die über festem Kali getrocknete, ätherische Lösung mit alkoholischer Pikrinsäurelösung versetzt. Es entsteht ein voluminöser Niederschlag, den man mehrmals mit kaltem Alkohol wäscht und durch Alkali zersetzt. Die in Freiheit gesetzte Base nimmt man in Alkohol auf und gibt konzentrierte Schwefelsäure hinzu. Das in Alkohol schwer lösliche Sulfat des Methoxy-lepidins scheidet sich in fast reinem Zustande aus. Die daraus abgeschiedene Base wird durch Destillation gereinigt. Sie geht bei 213° als eine ölige, hellgelbe Flüssigkeit über. Ausbeute 1,5 *g*.

Die Eigenschaften stimmen mit denjenigen des p-Methoxy-lepidins aus Chinin vollständig überein. Die Base zeigt in schwefelsaurer Lösung dieselbe Fluoreszenz und gibt mit Chlorwasser und Ammoniak dieselbe Färbung wie Chinin. Mit Wasser geht sie in das charakteristische, bei 50—52° schmelzende Hydrat über.

Zur Synthese der Chininsäure werden 16 *g* Anisidin, in konzentrierter Schwefelsäure gelöst, mit einem Gemisch von 16 *g* Brenztraubensäure-äthylester und 10 *g* Methylal, welches vorher mit

Chlorwasserstoff gesättigt worden ist, versetzt und 5 Stunden auf dem Wasserbade erwärmt. Dann wird das rote, dickflüssige Reaktionsprodukt mit Natronlauge übersättigt und mit Benzol geschüttelt. Die benzolische Lösung wird mit Tierkohle gekocht und mit Petroläther versetzt, wobei etwas unverändertes Anisidin ausfällt. Die filtrierte Lösung liefert dann durch Konzentration den Chininsäureester in Form kleiner, bei 69° schmelzender Nadeln (zirka 1 *g*).

Der Ester wird durch Kochen mit verdünnter Kalilauge verseift und die entstandene Lösung mit Schwefelsäure neutralisiert und zur Trockne eingedampft. Durch Extraktion des Rückstandes mit Alkohol wird die Chininsäure in Form kleiner, hellgelber Prismen erhalten.

Die synthetische Chininsäure erweist sich als vollkommen identisch in allen Eigenschaften mit der durch Oxydation des Chinins mittels Chromsäure erhaltenen Chininsäure.

	Aussehen	Schmelzpunkt
Chininsäureester	kleine Nadeln	69°
Chlorhydrat	gelbliche, flache Nadeln	160° u. Z.
Platindoppelsalz	fällt zuerst ölig aus; bald darauf in Aggregaten kleiner, orangeroter Nadeln	aus Salzsäure umkrist. bei 228° u. Z.
Chininsäure	kleine, hellgelbe Prismen	280°

Eine weitere Synthese der Cinchonin- und Chininsäure haben *A. Kaufmann* und *H. Peyer* beschrieben.[1]) Sie besteht in folgenden Reaktionen.

Das 6-Methoxy-chinolin-methylsulfat gibt mit Cyankalium ein Cyan-chinolan, das durch Jod in das Jodmethylat des 6-Methoxy-4-cyanchinolins übergeführt werden kann. Die Abspaltung des Jodalkyls wird vorteilhaft im Vakuum vorgenommen, um das gebildete Chininsäurenitril vor jeglicher weiteren Zersetzung zu schützen.

Schon früher haben *Kaufmann* und *Widmer* gezeigt, daß das durch Umlagerung aus dem Chinolin-methylcyanid entstehende Methylcyanchinolan durch alkoholische Jodlösung glatt zu dem Jodmethylat des 4-Cyanchinolins oxydiert wird. Letzteres spaltet sich bei der Destillation in Jodmethyl und Cinchoninsäurenitril.

Nach *H. Meyer*[2]) ist nun das Cinchoninsäurenitril — aus der Cinchoninsäure erhalten — gegen verseifende Agenzien sehr beständig, welche Eigenschaft von diesem Autor auf „sterische Hinderung" zurück-

[1]) *A. Kaufmann* und *H. Peyer*, Ber. 45. S. 1805 (1912).
[2]) *H. Meyer*, Monatsh. f. Chem. Bd. 23. S. 904 (1902).

geführt wird. Es stellte sich jedoch heraus, daß das Nitril sowohl mit Säuren als mit Alkalien, am besten nach der Methode von *Radiszewski* bei Gegenwart von Wasserstoffsuperoxyd über das Säureamid I zu der Cinchoninsäure II verseift wird. Mit dem 6-Methoxy-4-cyan-chinolin führt das letztere Verfahren direkt zur Chininsäure III, und die Ausbeute ist fast quantitativ.

I ($CONH_2$, N) II (COOH, N) III (H_3CO, COOH, N)

Beide synthetisierten Säuren erwiesen sich mit der aus den Alkaloiden gewonnenen Chinin- und Cinchoninsäure identisch.

1-Methyl-6-methoxy-4-cyan-chinolan. 6-Methoxy-chinolin *(Kahlbaum)* wird in der gleichen Menge trockenem Benzol gelöst, die Lösung am Rückflußkühler im Sieden erhalten und allmählich mit der berechneten Menge Dimethylsulfat versetzt. Das Additionsprodukt scheidet sich alsbald als Öl ab, das beim Abkühlen zu einer kristallinischen Masse erstarrt. Sie ist hygroskopisch, sehr leicht löslich in Wasser und Alkohol. Die wässerige Lösung gibt auf Zusatz von Jodkalium einen gelben flockigen Niederschlag, der aus Wasser-Alkohol in gelben Säulen anschießt. Das Produkt ist identisch mit dem von *Skraup* beschriebenen Jodmethylat des 6-Methoxy-chinolins. Es schmilzt bei 235° u. Z. 1-Methyl-6-methoxy-4-cyan-chinolan erhält man, indem man 100 *g* des 6-Methoxy-chinolin-methyl-sulfomethylates in 250 cm^3 Wasser löst, mit 500 cm^3 Äther überschichtet und mit einem Überschuß an Kaliumcyanid (30 *g*) versetzt. Nach $2^1/_2$stündigem Schütteln ist die Ätherlösung olivgrün gefärbt. Sie wird von der wässerigen Schicht abgetrennt, wobei sie durch den Luftzutritt sofort gelbe Farbe annimmt, und mit Pottasche oder Natriumsulfat getrocknet. Ein kleiner Teil dieser Lösung wird in der Kälte an der Pumpe konzentriert. Es scheiden sich bald gelbliche, gut ausgebildete Kristalle ab, die sehr leicht zersetzlich sind.

Oxydation des Cyan-chinolans: 6-Methoxy-4-cyan-chinolin-jodmethylat.

Der größere Teil der ätherischen 1-Methyl-6-methoxy-4-cyan-chinolan-Lösung wird direkt der Oxydation vermittelst alkoholischer Jodlösung unterworfen, die in zirka 700 cm^3 heißem Alkohol 80 *g* Jod gelöst enthält. Nachdem man noch 35 *g* feingepulvertes Natriumacetat zugesetzt hat, wird unmittelbar darauf der Ätherauszug des Cyanchinolans ununterbrochen und unter stetigem Rühren eingeführt. Das

neue Jodmethylat scheidet sich sofort als roter Niederschlag ab. Er wird in heißem Wasser gelöst und eventuell gebildete, schwer lösliche Perjodide mit schwefliger Säure reduziert. Ausbeute zirka 70% der Theorie.

Abspaltung von Jodmethyl: 6-Methoxy-4-cyan-chinolin. Das eben beschriebene Jodmethylat schmilzt unter Zersetzung, indem es sich in Chininsäurenitril und Jodmethyl spaltet. Um eine weitere Zersetzung des Nitrils möglichst zu verhüten, wird die Abspaltung des Methyljodids im Vakuum ausgeführt. Es empfiehlt sich, die Operation nur in kleineren Mengen vorzunehmen. Das Chininsäurenitril ist weniger leicht flüchtig als das Cinchoninsäurenitril und sublimiert nur in geringer Menge in die Vorlage hinein. Der braunschwarze Rückstand wird gepulvert und mit siedendem Benzol extrahiert, in dem das Nitril mit gelber Farbe und stark grüner Fluoreszenz leicht löslich ist.

Verseifung des Nitrils mit alkoholischer Kalilauge und Wasserstoffsuperoxyd nach *Radiszewski.*

3 *g* des Nitrils werden in 130 *cm*³ Alkohol gelöst. Bei einer Temperatur von 60° wird unter lebhaftem Rühren vorerst eine konzentrierte, wässerige Lösung von 4 *g* Kaliumhydroxyd, dann allmählich zirka 100 *cm*³ 3%ige Wasserstoffsuperoxydlösung zugesetzt. Nachdem die Sauerstoffentwicklung nachgelassen hat, wird der Alkohol abdestilliert. Aus der Lauge können 2,4 *g* = 72% der Theorie an reinem Cinchoninsäureamid isoliert werden.

Nach dem Verfahren von *Bouveault* durch Zersetzung des Cinchoninsäureamids mit salpetriger Säure läßt sich die Cinchoninsäure in sehr guter Ausbeute darstellen. Die synthetisch erhaltene Säure ist in allen ihren Eigenschaften mit der durch Oxydation aus dem Cinchonin gewonnenen identisch.

Chininsäure. Noch leichter als das Cinchoninsäurenitril ist das 6-Methoxy-4-cyan-chinolin verseifbar. Die besten Resultate werden nach dem Verfahren von *Radiszewski* erhalten. Das Nitril geht bei dieser Behandlung direkt und fast quantitativ in die Chininsäure über. Bei einer Reaktionstemperatur von 60—70° konnten nur Spuren des Amids nachgewiesen werden.

	Schmelzpunkt	Farbreaktionen
Chininsäure	280°	in verd. alkoh. Lösung blauviolette Fluoreszenz, die durch Tropfen Schwefelsäure verschwindet. Sie löst sich in Mineralsäuren gelb, in Alkalien farblos

Cinchotoxin.

v. Miller und *Rhohde*[1]) untersuchten genauer die merkwürdigen Veränderungen, welche die Halogenalkylate der Chinabasen beim Erwärmen mit Alkalien erleiden. Sie fanden, daß das oben erwähnte Methylcinchonin sowie die analogen Basen aus Chinin etc. bei gelindem Erwärmen mit Phenylhydrazin in verdünnt essigsaurer Lösung Hydrazone liefern, daß dieselben demnach eine C=O-Gruppe enthalten müssen. Unter denselben Bedingungen reagierten die Chinabasen nicht. Der Sauerstoff ist ja auch in ihnen nicht in Form einer C=O-Gruppe, sondern als Hydroxyl gebunden, während das zweite Atom Sauerstoff im Chinin als Methoxyl vorkommt. Sie schlossen aus dieser Beobachtung, daß beim längeren Erwärmen der Chinaalkaloide mit Essigsäure eine Umlagerung stattfinden muß, unter Herausbildung einer C=O-Gruppe. In der Tat fanden sie diese Vermutung bestätigt, als sie die genannten Alkaloide etwa 24 Stunden lang mit verdünnter Essigsäure kochten. Dadurch war eine Umlagerung in neue, isomere Basen erfolgt, in welchen sie eine Ketogruppe und gleichzeitig auch eine Imidogruppe nachweisen konnten.

Diese Isomeren unterschieden sich ferner von den ursprünglichen Basen durch ihre größere Giftigkeit und den Mangel antipyretischer Eigenschaften; sie wurden daher als „Toxine“: „Cinchotoxin“ und „Chinotoxin“ bezeichnet.

Die Umlagerung von Cinchonin in Cinchotoxin vollzieht sich in folgender Weise:

```
H2C:CH.CH — CH — CH2           H2C:CH.CH — CH — CH2
    |        |     |                 |       |      |
    |       CH2    |                 |      CH2     |
    |        |    CH2                |       |      |
    |       CH2    |                 |      CH2     |
    |        |     |       —→        |       |      |
   CH2 — N ———— C(OH)               CH2 — NH       CH2
                   |                                |
                   |                               CO
                   |                                |
          (Chinolinrest)                   (Chinolinrest)
                   N                                N
       Cinchonin                        Cinchotoxin
```

Das Cinchotoxin entsteht sowohl aus dem Cinchonin als aus dem Cinchonidin durch längeres Kochen mit verdünnter Essigsäure und in

[1]) *W. v. Miller* und *Rohde*, Ber. d. Deutsch. chem. Ges. Bd. **27**. S. 1187, 1279 (1894); Bd. **28**. S. 1056 (1895); Bd. **33**. S. 3214 (1900).

derselben Weise bildet sich aus dem Chinin und aus dem Conchinin das Chinotoxin. Dieselbe Umlagerung wie bei längerem Kochen mit Essigsäure erleiden die Chinaalkaloide auch durch Erhitzen ihrer Bisulfate auf etwa 130°, wie *Pasteur* schon im Jahre 1853 beobachtet hat. *Pasteur* hatte so aus dem Cinchonin und aus dem Cinchonidin ein und dieselbe amorphe, schwach rechtsdrehende Base erhalten, welche isomer mit diesen Alkaloiden war, und welche er „Cinchonicin" nannte. Ebenso entstand sowohl aus dem Chinin wie aus dem Conchinin das mit diesen isomere, amorphe und schwach rechts drehende „Chinicin".

Das Cinchotoxin kristallisiert aus Äther; es ist eine gleichzeitig monosekundäre und monotertiäre Base, schmilzt bei 58—59° und löst sich in den gewöhnlichen organischen Solvenzien leicht, mit Ausnahme von Ligroin; in Wasser ist es nur schwer löslich. Es ist eine starke Base, die Ammoniak aus seinen Salzen vertreibt und Kohlensäure anzieht. Von seinen Salzen kristallisieren das oxalsaure und das saure weinsaure Salz gut, das Pikrat schwieriger. Die Salze mit den gewöhnlichen Mineralsäuren können wegen ihrer großen Wasserlöslichkeit meist nur schwierig kristallisiert erhalten werden. Daß das Cinchotoxin ein Carbonyl enthält, geht aus der Rotfärbung hervor, die es mit Diazobenzolsulfosäure und einem Tropfen Alkali gibt, ferner auch aus der Bildung eines Oxims und Hydrazons (Plättchen vom Schmelzpunkt 148°). Das Carbonyl gehört einer Keto- und keiner Aldehydgruppe an, da das Methylcinchotoxin bei der Oxydation seines Oxims keine Säuren bildet, und ferner findet sich dieses Carbonyl in der zweiten Hälfte des Moleküls, da es mit oxydierten Körpern Cinchoninsäure liefert.

Nach der *Claisen*schen Methode erhält man bei Einwirkung von Amylnitrit und Natriumäthylat auf Cinchotoxin das Isonitrosocinchotoxin.[1]) Man löst 100*g* reines Cinchotoxin (1 Molekül) in absolutem Alkohol, fügt in Form von Alkoholat 8*g* Natrium hinzu und läßt auf das so gebildete Natriumcinchotoxin 40*g* Amylnitrit einwirken. Nach 24stündigem Stehen, wobei die Flüssigkeit intensiv rotbraun wird. fügt man viel destilliertes Wasser hinzu, um die kleine Menge unverändertes Cinchotoxin abzuscheiden, gießt dann in die Flüssigkeit zuerst Salzsäure, bis sich ein Niederschlag bildet, und darauf überschüssiges Natriumacetat. Das so erhaltene Produkt wird in der Weise gereinigt, daß das trockene Chlorhydrat in Äthyläther oder Petroläther suspendiert und mit der konzentrierten alkoholischen Lösung von Natriumäthylat versetzt wird, die das Chlornatrium und den größten Teil der Isonitrosobase fällt. Diese Mischung wird mit Wasser behandelt, der unlösliche Teil in Chloroform gelöst und mit Äther in Form einer weißen kristallinischen Masse niedergeschlagen. Das Isonitrosocinchotoxin schmilzt bei 268°, bildet mit Säuren gut kristallisierte Salze.

[1]) *v. Miller* und *Rohde,* Ber. d. Deutsch. chem. Ges. Bd. 33. S. 3214 (1900).

In ähnlicher Weise gewinnt man das Isonitrosomethylcinchotoxin (Schmelzpunkt 157—158°) und das Isonitrosoäthylcinchotoxin (Schmelzpunkt 136°) ausgehend vom N-Methylcinchotoxin bzw. N-Äthylcinchotoxin.

Als Ketoxine erleiden diese Isonitrosoverbindungen beim Behandeln mit Phosphorpentachlorid die *Beckmann*sche Umlagerung und die dabei entstehenden Spaltungsprodukte lieferten einen wichtigen Beitrag zur Klärung der Konstitutionsfrage der Chinaalkaloide.[1]) 33,7 *g* Isonitrosomethylcinchotoxin werden in 350 *g* wasserfreiem Chloroform gelöst, die Lösung mit Eis gekühlt und 22 *g* feingepulvertes Phosphorpentachlorid zugefügt. Dann wird 200 *g* Eis und Ätznatron 1:3 hinzugefügt und mit Wasserdampf destilliert. Auf diese Weise erhält man Cinchoninsäure neben dem Nitril des Methylmerochinens. Die Ausbeute an letzterem beträgt etwa 30%. Die Spaltung geht folgendermaßen vor sich:

$$\begin{matrix} & CH_2-C_8H_{14}N \\ & | \\ & C=NOH \\ & | \\ C_9H_6N- & CO \end{matrix} \longrightarrow \begin{matrix} & & CH_2-C_8H_{14}N \\ & & | \\ & N= & C \\ & | & | \\ C_9H_6N- & CO & Cl \end{matrix} \longrightarrow$$

$$C_9H_6N-COCl+N\equiv C-CH_2-C_8H_{14}N$$

Aus diesem Verlauf der Spaltung ergibt sich für Cinchotoxin die vorstehend angeführte Formel und daraus ist weiter zu schließen, daß im Cinchonin und Chinin das Alkoholhydroxyl der Chinolingruppe benachbart stehen muß.

Umwandlung der Chinatoxine in Chinaketone und deren Reduktion zu den Alkaloiden der Chinarinde.[2])

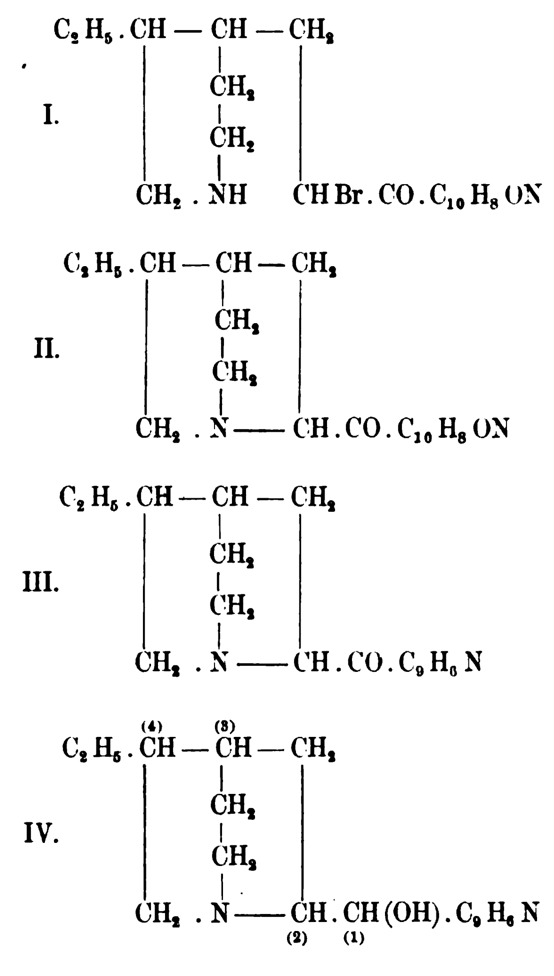
Nach den Untersuchungen von *Kaufmann* wird in denjenigen Chinolin-4-ketonen, die eine Methyl- oder Methylengruppe benachbart der Carbonylgruppe enthalten, beim Behandeln mit Brom oder Chlor ein Wasserstoffatom durch ein leicht gegen Aminreste austauschbares Halogen ersetzt. Diese Reaktion läßt sich auf die strukturähnlichen Chinatoxine übertragen.[3]) Man kann annehmen, daß auch in diesem Falle das Halogen an dem β-Kohlenstoffatom der Seitenkette substituiert und durch intramolekulare Einwirkung des Halogens auf das Wasserstoffatom der Iminogruppe unter Eliminierung eines Moleküls Halogenwasserstoff, der den Chinaalkaloiden eigentümliche Chinuclidinring regeneriert wird. Dihydrochinicin läßt sich unschwer in ein Bromhydrochinicin (I) überführen; dieses gibt mit alkoholischem Kalium-

[1]) *P. Rabe* und *R. Ritter*, Ber. d. Deutsch. chem. Ges. Bd. **38**. S. 2770 (1905).

[2]) *A. Kaufmann* und Mitarbeiter, Ber. d. Deutsch. chem Ges. Bd. **46**. S. 1823 (1913).

[3]) *A. Kaufmann* und *M. Huber*, Ber. d. Deutsch. chem. Ges. Bd. 46. S. 2913 (1913). — *Kaufmann* und *Haensler*, Ber. d. Deutsch. chem. Ges. Bd. **50**. S. 702 (1917).

hydroxyd das Hydrochininon (II). Ebenso läßt sich das Dihydrocinchonicin stufenweise in ein Bromhydrocinchonicin und weiter in das von *Rabe* [1]) beschriebene Hydrocinchoninon (III) überführen. Letzteres gibt bei der Reduktion mit Wasserstoff in Gegenwart von *Löw*schem Palladiumschwarz über 50% Hydrocinchonin (Cinchotin, IV) und zirka 10% Hydrocinchonidin.



Elektrolytische Reduktion des Cinchonins.

Julius Tafel [2]) wandte im Jahre 1901 die von ihm aufgefundene elektrolytische Reduktionsmethode auf Chinin, Cinchonin und andere Chinaalkaloide an, wobei sich zeigte, daß die erwähnten Alkaloide vier Wasserstoffatome aufnahmen.

[1]) *P. Rabe,* Ann. d. Chem. Bd. **364**. S. 330 (1909); Bd. **373**. S. 85 (1910).

[2]) *Tafel,* Ber. d. Deutsch. chem. Ges. Bd. **34**. S. 3299 (1901).

M. Freund und *I. A. W. Bredenberg*[1]) haben das Verhalten des Cinchonins bei der elektrolytischen Reduktion zum Gegenstand eingehenden Studiums gemacht, und konnten bestätigen, daß dabei auf ein Molekül Cinchonin zwei Moleküle Wasserstoff verbraucht werden. Es gelang ihnen, das Reduktionsprodukt in zwei Teile zu zerlegen, von denen einer ölig, der andere fest ist. Beide Anteile, der ölige und der kristallisierte, zeigen die Zusammensetzung $C_{19}H_{24}N_2$. Die Reduktion hat sich also gemäß der Gleichung

$$C_{19}H_{22}N_2O + 4H = C_{19}H_{24}N_2 + H_2O$$

unter Eliminierung des Sauerstoffs vollzogen. Die kristallisierte Base wurde eingehend untersucht und dabei gefunden, daß sie als **Dihydrodesoxycinchonin** aufzufassen ist

```
            CH.CH:CH2
           /         \
        HC\           CH2
        |  \CH2        |
        |  H2C\        |
        |      \       |
       H2C      \      N
          \           /
           \         /
              CH
              |
              CH2
              |
       CH     C
      //  \  /  \\
    HC     C      CH
    |      ||     |
    HC     C      CH
      \\  /  \  //
       CH     N
```

Daß diese Auffassung richtig ist, ergibt sich daraus, daß es gelungen ist, die Base durch gelinde Oxydation, mit Jod oder Quecksilberchlorid, in das Desoxycinchonin vom Schmelzpunkt 90° überzuführen.

Die Base bildet zwei Reihen von Salzen, wie z. B.

$C_{19}H_{24}N_2$, 2HJ, Schmelzpunkt 191—192°
$C_{19}H_{24}N_2$, HJ, „ 197—198°

Das Vorhandensein einer Imidgruppe läßt sich durch die Bildung einer Nitrosoverbindung, eines Acetyl- und eines Benzoylderivates nachweisen.

Während das Dihydrodesoxycinchonin, wie aus der Art der Darstellung hervorgeht, durch elektrolytische Reduktion an präparierter

---

[1]) *M. Freund* und *Bredenberg*, Ann. d. Chem. Bd. 407. S. 43 (1914).

Bleikathode nicht verändert wird, nimmt es bei der Behandlung mit Natrium in amylalkoholischer Lösung zwei Wasserstoffatome auf, unter Bildung einer öligen Base, welche gut kristallisierende Salze und Derivate bildet. Die Base wird Tetrahydrodesoxycinchonin genannt. Ebenso wie das Dihydrodesoxycinchonin enthält das Tetrahydrodesoxycinchonin ein tertiär und ein sekundär gebundenes Stickstoffatom.

Da Cinchonin und Cinchotin vollkommen analoge Verbindungen sind, so wurde auch die Reduktion des Cinchotins nach *Tafels* Methode ausgeführt, um zu sehen, ob auch in diesem Falle die beiden Basen ein gleiches Verhalten zeigen. In der Tat vollzieht sich beim Cinchotin ebenfalls eine Eliminierung des Sauerstoffs unter Verbrauch von zwei Molekülen Wasserstoff:

$$C_{19}H_{24}N_2O + 2H_2 = H_2O + C_{19}H_{26}N_2,$$

und es gelang, in einer Ausbeute von etwa 50%, Dihydrodesoxycinchotin zu isolieren.

Die so erhaltene Base, ihre Salze und Derivate zeigten sich identisch mit der aus Dihydrodesoxycinchonin durch Palladiumwasserstoff erhaltenen Verbindung.

Als Kathode diente bei diesen Versuchen ein nach *Tafels* Angaben präparierter Bleibecher von 11 *cm* innerer Höhe und 8 *cm* lichter Weite. Auf dem mit einer Glasplatte bedeckten Boden stand eine sorgfältig gereinigte Tonzelle (12 *cm* hoch, 4 *cm* Durchmesser), in welcher ein unten zugeschmolzenes, als Anode dienendes, mit Wasserkühlung versehenes Bleirohr sich befand.

Die unter Kühlung bereitete Lösung von 40 *g* Cinchonin in 200 *g* 50%iger Schwefelsäure wird in den präparierten Bleibecher eingegossen, die mit der Anode versehene, mit Schwefelsäure durchtränkte Tonzelle eingesetzt und so viel 50%ige Schwefelsäure in dieselbe gebracht, daß das Niveau innen und außen gleich ist. Die zu reduzierende Cinchoninlösung stand in dem Bleibecher 11 *cm* hoch, so daß die Kathodenfläche 442 cm^2 betrug. Alsdann wurde 6—8 Stunden ein Strom von 10 Ampère durchgeleitet, der einer Akkumulatorenbatterie von 24 Volt Spannung entnommen war. Die Temperatur wurde zwischen 30—35° gehalten.

Während der Reduktion sinkt das Schwefelsäureniveau im Anodenraum; durch Zugabe von destilliertem Wasser wird es reguliert.

Das Ende der Reduktion ist erreicht, wenn eine herausgenommene Menge der Kathodenflüssigkeit nach Übersättigung mit Ammoniak sich mit Äther klar ausschütteln läßt und die ätherische Lösung während 5 Minuten keine Ausscheidung zeigt.

Die Hauptbedingungen für den guten Verlauf der Reduktion sind: reines Ausgangsmaterial, Vermeidung jeder metallischen Verunreini-

gung, frisch oxydierte Kathoden für jeden Versuch und genaue Temperaturregulierung in den angegebenen Grenzen.

Die filtrierte, schwefelsaure Kathodenflüssigkeit, die durch Nachspülen mit Wasser auf etwa das doppelte Volumen gebracht worden war, wurde unter guter Kühlung mit wässerigem, 10%igem Ammoniak übersättigt, wobei ein amorpher, gelbgrün gefärbter, halbfester Niederschlag ausfiel. Dieser wurde mit Äther aufgenommen, die ätherische Lösung mit festem Kali getrocknet und der Äther abdestilliert, wobei ein heller, grüngelber Sirup zurückblieb. (Ausbeute 90% des angewandten Cinchonins.) Derselbe schied im Laufe eines Tages eine größere Menge gut ausgebildeter, grünlichweißer Kristalle aus. Zur Trennung der Kristalle von dem Öl verreibt man mit wenig getrocknetem Äther, in welchem das Öl leichter löslich ist wie die Kristalle. Nach dem Absaugen wurden dieselben auf Ton getrocknet. Nach längerem Stehen des aus der ätherischen Lösung abgeschiedenen öligen Produktes bildeten sich wieder Kristalle, die durch Anreiben mit neuen Mengen Äther gewonnen wurden.

Bei gut verlaufender Reduktion entstehen also zwei verschiedene Produkte, ein kristallisierendes und ein öliges.

1. Das kristallisierende Produkt: Dihydrodesoxycinchonin. Kristallisiert aus Alkohol in grünweißen, luftbeständigen Kristallblättchen, die schon in Wasserbadwärme erweichen und im Röhrchen bei 134—135° schmelzen.

Die Base reagiert in wässerig-alkoholischer Lösung gegen Lackmus deutlich alkalisch und besitzt einen intensiv bitteren Geschmack. Sie löst sich in verdünnten Säuren ohne Fluoreszenz. Brom gibt in essigsaurer Lösung ein gelbes Additionsprodukt. *Fehlings* Lösung wird durch die alkoholische Lösung der Base in der Wärme reduziert; mit Silbernitrat entsteht beim Kochen ein Silberspiegel. Mercuroverbindungen werden unter Abscheidung von Quecksilber zersetzt. Konzentrierte Schwefelsäure löst ohne Färbung; konzentrierte Salzsäure mit roter Farbe.

Auf dem Platinblech erhitzt, ist die Base vollkommen ohne Verkohlung flüchtig, in Aceton gelöst, entfärbt sie sofort Permanganat. In Ammoniak, Alkalien und Wasser ist sie unlöslich, schwer löslich ist sie in Äther und Ligroin, leicht löslich in Alkohol, Aceton, Toluol und Methylalkohol. Die meisten Alkaloidreagenzien fällen die Base aus ihren Lösungen; in essigsaurer Lösung — auch in starker Verdünnung — verursacht Phosphormolybdänsäure eine charakteristische, berlinerblau gefärbte Fällung. Die Base und ihre Salze sind rechtsdrehend.

0,400 *g* Base, zu 10 *cm*³ in Alkohol gelöst (10 *cm*-Rohr), gaben bei 20° $\alpha = +10°$, wonach $[\alpha]_D^{20} = +250°$.

0,3049 *g* Base, zu 10 *cm*³ in Alkohol gelöst (10 *cm*-Rohr), gaben bei 15° $\alpha = +7{,}8°$, wonach $[\alpha]_D^{15} = +256{,}3°$.

Reduktion des Dihydrodesoxycinchonins mit Natrium. In einem mit Rückflußkühler versehenen Kolben werden 10*g* Dihydrodesoxycinchonin in 200*cm*³ Amylalkohol in der Wärme gelöst, 10*g* in Scheiben geschnittenes Natriummetall portionsweise im Laufe einer halben Stunde in die Lösung eingetragen und so lange auf dem Wasserbade erhitzt, bis alles Natrium in Lösung gegangen ist. Dann wird mit etwas Wasser versetzt und der Amylalkohol mit Wasserdampf wegdestilliert, wobei sich das Reduktionsprodukt als Öl abscheidet. Dieses wird durch Ausschütteln in Chloroform aufgenommen und die Lösung mit geglühter Pottasche getrocknet. Nach dem Abdestillieren des Chloroforms bleibt das Reduktionsprodukt als Öl zurück.

Durch Überführen der so gewonnenen Base in ihr Jodhydrat und Zersetzung desselben mit Alkali gelingt es, eine von Amylalkohol freie Base zu bekommen. Die Base ist ein zähes, braun gefärbtes Öl, welches nach mehreren Monaten Neigung zur Kristallisation zeigt, aber die Kristallbildung ist minimal. Die Base ist in Alkohol, Äther und Chloroform leicht löslich, in Wasser unlöslich; sie dreht rechts.

0,3170*g*, zu 10*cm*³ in Alkohol gelöst, gaben bei 15° im 1*dm* Rohr $\alpha = +2{,}05^{\circ}$, wonach $[\alpha]_{D}^{15} = +64{,}6^{\circ}$.

Reduktion des Dihydrodesoxycinchonins mit kolloidalem Palladium, Bildung von Dihydrodesoxycinchotin, $C_{19}H_{26}N_2$. 2*g* Dihydrodesoxycinchonin, in 40*cm*³ Alkohol und 10*cm*³ Wasser gelöst, werden mit 6*cm*³ einer kolloidalen Palladiumlösung (11,2*mg* Palladium) — hergestellt nach *Skita* und *Meyer* — versetzt und in einem Schüttelgefäß, nach vollständigem Verdrängen der Luft durch gereinigten Wasserstoff, dieses Gas unter 1*m* Wasserdruck so lange eingeleitet, bis nichts mehr aufgenommen wird. Die Wasserstoffaufnahme verlangsamt sich gegen das Ende des Versuchs sehr beträchtlich.

Es wurden 165*cm*³ Wasserstoff von 0° und 760*mm* Druck von 2*g* Dihydrodesoxycinchonin aufgenommen, während für 1 Molekül Wasserstoff auf 1 Molekül Base sich theoretisch 159,8*cm*³ berechnen.

Bei Versuchen in größerem Maßstabe wird der Wasserstoff nicht gemessen, sondern in das Reaktionsgefäß nach dem Waschen direkt eingepreßt, so lange, bis keine Wasserstoffblasen mehr durch die Waschflaschen gehen. Gegen Ende der Reaktion muß man von Zeit zu Zeit den Wasserstoff ausströmen lassen. Bei 5*g* Dihydrodesoxycinchonin, gelöst in 80*cm*³ Alkohol und 20*cm*³ Wasser unter Zusatz von 25*cm*³ Palladiumlösung (49,15*mg* Palladium) betrug die Dauer der Reduktion 8—9 Stunden.

Das Reaktionsprodukt wird mit Natronlauge unter Kühlung übersättigt, wobei das Palladium gelöst bleibt und ein farbloses Öl sich abscheidet. Dieses wird mit Äther ausgeschüttelt, und die ätherische

Lösung mit ausgeglühter Pottasche entwässert. Nach dem Abdestillieren des Äthers bleibt die Base als gelb gefärbtes Öl zurück (Ausbeute 4,1 *g*). Dieses Öl wird wieder in Äther gelöst und der Äther im Vakuum verdampft, wobei sich die Base mit 1 Molekül Kristalläther in schönen, weißen Kristallen abscheidet. Durch nochmaliges Kristallisieren aus Äther wird der Körper mit dem Schmelzpunkt von 61—62° erhalten (von 50° an findet Erweichen statt).

Die vom Äther befreite Base ist zunächst ölig; nach längerem Stehen und vollkommenem Austrocknen wurde sie fest und ließ sich aus Ligroin umkristallisieren; Schmelzpunkt 72—73°.

Die Base ist in Alkohol, Äther, Benzol, Ligroin und Chloroform leicht löslich, unlöslich in Wasser. Sie reagiert in wässerig-alkoholischer Lösung auf Lackmus deutlich alkalisch und zieht Kohlensäure aus der Luft an. Silbernitratlösung gibt mit der schwefelsauren Lösung der Base eine Fällung, aber keine Reduktion. Kupferlösung liefert ein Doppelsalz; Mercurichlorid wird nicht reduziert. Die Base gibt mit Phosphormolybdänsäure eine weiße, nicht blau werdende Fällung. Kaliumpermanganat wird in schwefelsaurer Lösung sofort entfärbt. Jod ist auf die Chloroformlösung der Base ohne Einwirkung. Die Base ist rechtsdrehend.

Hydro-cinchonicin. [1])

Das zu der Darstellung nötige Hydro-cinchonin wird nach den Angaben von *Skita*[2]) durch Reduktion von Cinchonin hergestellt.

Eine Lösung von 0,06 *g* Platinchlorwasserstoffsäure und 0,06 *g* Gummiarabicum wird mit einer geringen Menge kolloider Palladiumlösung versetzt und mit Wasserstoff geschüttelt. Die kolloide Palladiumlösung wird durch Einleiten von Wasserstoff in eine heiße Lösung von 0,001 *g* Palladiumchlorür und 0,001 *g* Gummiarabicum in 5 cm^3 Wasser dargestellt. Die durch Keimwirkung erzielte kolloide Platinlösung wird mit einer noch basisch reagierenden Lösung von 10,5 *g* salzsaurem Cinchonin in 150 cm^3 Wasser versetzt und die Mischung mit Wasserstoff bei 1 Atom Überdruck geschüttelt. Die Absorption beträgt in 20 Minuten 0,63 *l*. Theoretische Menge = 0,60 *l* bei 0° und 760 *mm*. Man fällt mit Ammoniak, trocknet und kristallisiert aus Benzol um.

Eine zweite Methode ist folgende[3]): 10 *g* Cinchonin werden in 250 cm^3 Wasser und 5 cm^3 verdünnter Salzsäure aufgelöst, der noch 5 cm^3 einer 1%igen Palladiumchlorür-Lösung oder 10 cm^3 einer 1%igen Platinchlorid-Lösung hinzugefügt werden. In 1 Stunde ist 0,05 *l* mehr als die theoretisch erforderliche Menge Wasserstoff verbraucht. Die wasserklare Lösung wird vom ausgefällten Palladium oder Platin ab-

[1]) *A. Kaufmann* und *M. Huber*, Ber. d. Deutsch. chem. Ges. Bd. 46. S. 2913 (1913).
[2]) *A. Skita* und *W. A. Meyer*, Ber. d. Deutsch. chem. Ges. Bd. 45. S. 3588 (1912).
[3]) *A. Skita* und *H. H. Franck*, Ber. d. Deutsch. chem. Ges. Bd. 44. S. 2866 (1911).

filtriert, die Base mit Natriumchlorid ausgesalzen, getrocknet und aus Benzol umkristallisiert. Schmelzpunkt 268°.

Die Umlagerung in das Toxin wird durch längeres Erhitzen des Hydro-cinchonins mit 2 Teilen 50%iger Essigsäure und 12 Teilen Wasser durchgeführt. Nach 32 Stunden wird mit Soda neutralisiert und mit Äther ausgeschüttelt. Nach dem Trocknen mit kaustischem Kali und dem Abdampfen des Äthers hinterbleibt ein dickflüssiges Öl, das auch nach 14tägigem Stehen im Schwefelsäure-Exsikkator noch nicht erstarrt. Unter den angeführten Verhältnissen werden 75% an Hydro-cinchonicin erhalten.

Zur Charakterisierung des Toxins eignet sich sehr gut das Benzoylderivat.

	Kristallisation	Schmelzpunkt	Äther	Petroläther Alkohol	verd. Alkohol
Hydro-cinchonicin .	dickflüssiges Öl		sehr leicht löslich		sehr leicht löslich
Benzoylderivat . .	aus wenig Äther als weißes, kristallinisches Pulver	121—122°	ziemlich schwer löslich	leichter löslich	

Brom-hydro-cinchonicin. 6 *g* Hydro-cinchonicin werden in 50 *g* 48%iger Bromwasserstoffsäure gelöst und in diese Lösung 3,2 *g* Brom (2 Atome) in Dampfform eingeblasen. Sollte sich dabei vorübergehend eine ölige oder harzige Substanz ausscheiden, so erwärmt man gelinde, bis alles wieder in Lösung gegangen ist. Nach mehrtägigem Stehen im Vakuumexsikkator über festem Kali oder Eindampfen im Vakuum erstarrt die Lösung. Ausbeute über 90% der Theorie. Umlagerung in das Brom-hydro-cinchotoxin erfolgt durch Erhitzen mit verdünnter Essigsäure wie vorstehend beschrieben.

Hydro-cinchoninon. 4,2 *g* bromwasserstoffsaures Brom-hydro-cinchotoxin werden mit 40 cm^3 Alkohol am Rückflußkühler auf dem Wasserbad angewärmt und hierauf mit 20 cm^3 Natriumalkoholat-Lösung, enthaltend 0,8 *g* Natrium, versetzt. Das Salz geht sofort vollkommen in Lösung und die Flüssigkeit nimmt gelbrote Färbung an. Nach 20 Minuten wird mit verdünnter Salzsäure schwach angesäuert und der Alkohol verjagt. Beim Neutralisieren mit Soda entsteht ein halbfester Niederschlag, der sofort in Äther aufgenommen wird. Nach dem Trocknen mit Pottasche und Abdunsten hinterläßt er schöne, hellgelbe Kristalle, die aus verdünntem Alkohol nach einmaligem Umkristallisieren ein vollkommen reines Produkt ergeben. Ausbeute 2 *g* = zirka 90% der Theorie.

	Aussehen	Schmelzpunkt	Wasser	Alkohol	Äther	
Brom-hydrocinchonicin	harte, gelbe Kristalle	ca. 198° u. Z.	leicht löslich	schwer löslich	unlöslich	
Hydro-cinchoninon	schöne, gelbe Kristalle	130°				rechtsdrehend zeigt Mutarotation
Monopikrat	zuerst Öltropfen, erstarrt bald kristallinisch, gibt beim Umkristallisieren sofort gelbe Nadeln	186°				

Hydro-chinicin und Brom-hydrochinicin. Das Hydrochinin wird durch Reduktion von Chinin nach den Angaben *Skitas* (s. S. 285, Anm. 2) gewonnen und die Umlagerung in das Toxin durch Kochen mit verdünnter Essigsäure bewirkt. Die Bromierung des

	Aussehen	Schmelzpunkt	Äther	Alkohol	Drehung opt. Endwert
Hydrochinicin	gelbes, halbfestes Öl		leicht löslich		
bromwasserstoffsaures Salz des Brom-hydro-Chinicins	kristallisiert in schönen, kaum gelblich gefärbten Nadeln; färben sich an der Luft dunkler	178°		bedeutend leichter löslich als der nicht methoxylierte Körper	
Hydro-chininon	durch Verdunsten der Ätherlösung in hellgelb gefärbten, aus feinen Nädelchen bestehenden Plättchen und Krusten	98—99°	in den üblichen Lösungsmitteln sehr leicht löslich		Mutarotation $[\alpha]_D^{21} = + 73.29$
Monopikrat		224°			

Hydrochinotoxins wird wie oben in konzentrierter Bromwasserstoffsäure ausgeführt (auf 1 Teil Substanz 5 Teile Säure). Da nach dem Erkalten keine Ausscheidung erfolgt, wird im Vakuum auf $^1/_3$ des Volumens eingeengt und dann das gleiche Volumen Alkohol zugesetzt. Das bromwasserstoffsaure Salz des Brom-hydrochinicins fällt dann in voluminösen, gelben Nadeln aus. Ausbeute über 85% der Theorie.

H y d r o - c h i n i n o n. Das Bromderivat wird in warmem, absolutem Alkohol gelöst und so lange mit Natriumäthylat versetzt, bis auch nach einiger Zeit eine deutlich alkalische Reaktion stehen bleibt. Die Lösung ist rotgelb gefärbt, sie wird von Bromnatrium abgetrennt, konzentriert und mit derselben Menge Wasser verdünnt. Nach einigem Stehen scheiden sich gelbliche Nädelchen aus. Eine größere Menge wird durch Verjagen des Alkohols und Ausschütteln mit Äther gewonnen.

R e d u k t i o n d e s H y d r o - c i n c h o n i n o n s z u H y d r o - c i n c h o n i n (C i n c h o t o x i n) u n d H y d r o - c i n c h o n i d i n. 5 *g* Hydro-cinchoninon werden in 200 *cm*³ 75%igem Alkohol gelöst und mit aus 0,05 *g* Palladiumchlorür nach *Löw* abgeschiedenem Palladiumschwarz unter geringem Druck mit Wasserstoff geschüttelt. Die Absorption geht ziemlich langsam vor sich. Nach 4 Stunden sind 400 *cm*³ des Gases absorbiert (bei zirka 20° und 720 *mm*). Die anfangs gelbe Lösung ist nunmehr vollkommen farblos und enthält eine erhebliche Menge glitzernder, weißer Kristalle. Die Flüssigkeit wird abgetrennt und der Niederschlag mit dem Palladiumschwarz mit heißem Alkohol ausgekocht. Die organische Substanz geht hierbei in Lösung und kristallisiert beim Erkalten in glitzernden, weißen Nädelchen. Ausbeute 2,2 *g*.

Die alkoholische Reduktionsflüssigkeit wird mit verdünnter Schwefelsäure schwach angesäuert, mit Wasserdampf der Alkohol weggeblasen und dann mit Soda alkalisch gemacht. Es fällt ein halbfester, gelblicher Niederschlag aus, der mit Äther ausgeschüttelt wird. Die Hauptmenge geht dabei in Lösung, während eine kleinere Menge weißer Kristalle (zirka 0,5 *g* zur Hauptsache Cinchotin) ungelöst bleibt.

Der gelb gefärbte Ätherextrakt wird mit geglühter Pottasche getrocknet. Nach tagelangem Stehen scheiden sich dann weiße, glitzernde Kristalle aus. Die Ätherlösung wird nunmehr filtriert und der Carbonatrückstand mit Wasser aufgenommen. Dabei bleibt die organische Substanz (0,6 *g*) ungelöst. Sie ist in 50%igem Alkohol in der Wärme leicht löslich. Beim Erkalten erscheinen Kristalle, die unter dem Mikroskop als ein G e m i s c h langer Nadeln vom Habitus des Cinchotins und flacher Tafeln zu erkennen sind. Dieses Gemisch schmilzt ziemlich scharf bei 218°. Die Lösung dreht die Ebene des polarisierten Lichtes kaum.

Durch fraktionierte Kristallisation ist dieses Gemisch nicht zu trennen. Die Trennung gelingt über die Dijodide der beiden Körper.

Der weiße, kristallinische Rückstand wird dazu in zwei Molekülen Salzsäure gelöst und nach dem Konzentrieren mit der berechneten Menge Kaliumjodid versetzt. Nach einigem Stehen scheiden sich gelbe Nadeln aus, die als Cinchotindijodid zu erkennen sind. Aus der abgetrennten Mutterlauge wird die Base mit Soda ausgefällt und in gleicher Weise mit ihr das Dijodid nochmals hergestellt und die Mutterlauge nach langem Stehen wiederum ausgefällt. So wird schließlich eine weiße Substanz gewonnen, die aus verdünntem Alkohol in flachen Tafeln von hexagonaler Form kristallisiert und mit natürlichem Hydro-cinchonidin in kristallographisch-optischer Beziehung vollkommen übereinstimmt. Ausbeute etwa 10%.

	Aussehen	Schmelzpunkt	Optische Drehung Endwert
Hydrocinchonin-(Cinchotin)	glitzernde, weiße Nädelchen	268° (unkorr.)	$[\alpha]^{21}_D = +203,4$ (C = 0,7)
Hydro-cinchonidin	flache, hexagonale Tafeln	231°	$[\alpha]^{21}_D = -94,6°$ (C = 0,43)

Synthetische Versuche bei Chinaalkaloiden.

Wir haben im Vorhergehenden dargelegt, daß sich die Chinaalkaloide in die sogenannten Chinatoxine umlagern (s. S. 277). So z. B. liefert das Chinin das Chinatoxin. Die Rückverwandlung der Chinatoxine in die Chinaalkaloide konnte direkt noch nicht erreicht werden, wohl aber indirekt.[1]) Es wurden, wie wir auf S. 279 schon geschildert haben, die Chinatoxine (Chinotoxin, Dihydrochinotoxin, Cinchotoxin, Dihydrocinchotoxin) durch Ersatz eines Wasserstoffatomes in Bromimine und diese Bromimine durch Abspaltung eines Moleküls Bromwasserstoff in Verbindungen verwandelt, die mit den Produkten der gemäßigten Oxydation der Chinaalkaloide, mit den Chinaketonen (Chininon, Dihydrochininon, Cinchoninon, Dihydrocinchoninon) identisch sind. Durch die beiden ersten Schritte der Rückverwandlung wird also das den Chinaalkaloiden eigentümliche Ringsystem mit Brückenbindung, der Chinuclidinkern regeneriert, wie es die Formeln II—IV veranschaulichen.

I.

$$
\begin{array}{lllll}
CH_2 = CH.CH & — & CH & — & CH_2 \\
\quad\quad | & & CH_2 & & | \\
\quad\quad | & & CH_2 & & | \\
\quad\quad CH_2 & — & N & — & CH \\
 & & & & | \\
 & & [CH_3O.C_9H_5N] & — & CH.OH
\end{array}
$$

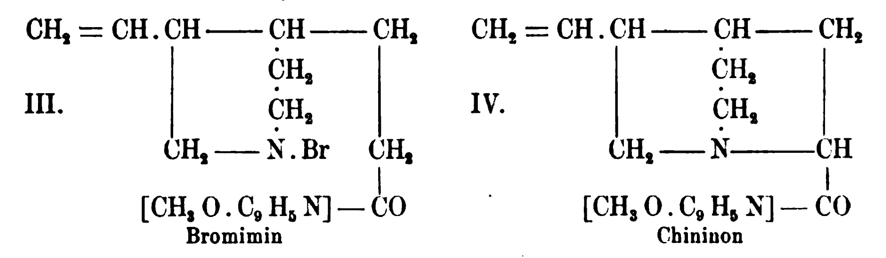
Chinin

II.

$$
\begin{array}{lllll}
CH_2 = CH.CH & — & CH & — & CH_2 \\
\quad\quad | & & CH_2 & & | \\
\quad\quad | & & CH_2 & & | \\
\quad\quad CH_2 & — & NH & — & CH_2 \\
 & & & & | \\
 & & [CH_3O.C_9H_5N] & — & CO
\end{array}
$$

Chinatoxin

[1]) *Paul Rabe*, Ber. d. Deutsch. chem. Ges. Bd. **46**. S. 1023, 1026 (1913); Chemik.-Ztg. Jahrg. **1913**. S. 1237.



Der dritte Schritt besteht in der Reduktion der Chinaketone zu den Chinaalkaloiden selbst. Als bestes Reduktionsmittel erwies sich elementarer Wasserstoff bei Gegenwart von Palladium. So geht aus dem Chininon und Dihydrochininon unter gleichzeitiger Hydrierung der Vinylgruppe ein und dasselbe Alkaloid hervor, das Dihydrochinin V

```
      CH3.CH2.CH ——— CH ——— CH2
                |     CH2     |
V.              |     CH2     |
               CH2 ——— N ——— CH
                              |
           [CH3O.C9H5N].CH.OH
```

Die Theorie sieht die Bildung von drei weiteren mit Dihydrochinin stereoisomeren Verbindungen voraus. In der eben geschilderten Weise wurden bisher partiell synthetisiert: In der Dihydrochininreihe: Dihydrochinin, Dihydrochinidin vom Schmelzpunkt 123°. In der Dihydrocinchoninreihe: Dihydrocinchonin vom Schmelzpunkt 106°, Dihydrocinchonidin vom Schmelzpunkt 126°. Um zu den Vertretern der Chinin- und Cinchoninreihe zu gelangen, in denen die Vinylgruppe unverändert erhalten geblieben und nicht zur Äthylgruppe reduziert worden ist, muß man sich an Stelle der Reduktionskatalyse eines anderen Reduktionsverfahrens bedienen. So konnte aus Cinchoninon mittelst Natrium und Alkohol oder mittelst Eisenfeile und Essigsäure das Cinchonin synthetisiert werden. Das nächste Ziel der synthetischen Versuche ist der Aufbau der Chinatoxine oder allgemeiner das Zusammenschweißen von Spaltungsprodukten der Chinaalkaloide.

Die partielle Synthese des Chinins[1]) aus Chinicin

nach der eben behandelten Methode vollzieht sich in drei Schritten: Das Chinicin geht bei der Einwirkung von unterbromigsaurem Natrium in das N-Bromchinicin über; ihm wird mittelst Alkalis Bromwasserstoff unter Bildung des Chininons entzogen; endlich liefert das Chininon bei der Behandlung mit Aluminiumpulver in alkoholischer Lösung bei Gegenwart von Natriumäthylat das Chinin. In der Auffindung dieses

[1]) *P. Rabe* und *K. Kindler*, Ber. d. Deutsch. chem. Ges. Bd. 51. S. 466 (1918).

eigenartigen Reduktionsgemisches besteht ein wesentlicher Fortschritt bei den Synthesen in der Reihe der Chinaalkaloide.

$$\begin{array}{ccccccc} =\mathrm{NH\,CH_2}- & & =\mathrm{NBr\,CH_2}- & & =\mathrm{N}-\mathrm{CH}- & & =\mathrm{N}-\mathrm{CH}- \\ | & \longrightarrow & | & \longrightarrow & | & \longrightarrow & | \\ \mathrm{CO}- & & \mathrm{CO}- & & \mathrm{CO}- & & \mathrm{CH(OH)} \end{array}$$ [1]

Das N-Brom-chinicin, in analoger Weise wie der Bromkörper [1]) aus dem Cinchonicin bereitet, kommt aus Äther in farblosen Nadeln vom Schmelzpunkt 123°. Das aus ihm hervorgegangene Chininon vom Schmelzpunkt 108° ist in allen seinen Eigenschaften identisch mit dem Chininon aus Chinin.

16,3 *g* synthetisiertes Chininon geben bei der Behandlung mit dem genannten Reduktionsgemisch neben 0,9 *g* Chinidin das Chinin in einer Ausbeute von 2 *g* analysenreiner Substanz. Es schmilzt wie verlangt bei 177° und besitzt in absolut-alkoholischer Lösung das optische Drehungsvermögen $[\alpha]^{1}_{D} = -158{,}7^{0}$ (c = 2,1432 bei 20°), während *P. Rabe* [2]) für das natürliche Alkaloid $[\alpha]^{15}_{D} = -158{,}2^{0}$ (c = 2,136 bei 15°) gefunden hat.

Nachdem die Stellung des Carbonyls in den Chinatoxinen bekannt, die Herausschälung des Chinuclidinringes aus den Alkaloiden und die Rückverwandlung von Chinatoxinen in Chinaalkaloide möglich war, konnte man mit Versuchen zum direkten Aufbau der Chinaalkaloide beginnen.

Die Cinchonin- und Chininsäure resp. deren Nitril oder Ester sind nun in den letzten Jahren zu den Ausgangsprodukten aller Arbeiten über den Aufbau der China-Alkaloide oder ihnen nah verwandter Basen geworden. Auf einer bequemen Synthese der Cyan-chinoline [3]) fußend, hat *Kaufmann* mit *Peyer* die entsprechenden Säuren, mit *Peyer* und *Kunkler* die 4-Chinolylketone und schließlich die den Chinaalkaloiden nah verwandten 4-(α-Oxy-β-dialkyl-amino-alkyl)-chinoline der Formel I dargestellt [4]):

I. CH(OH).CH.NR'$_2$ — R' — R. [Chinolinring]

R = H oder Alkoxyl
R' = Alkyl

Paul Rabe hat nachher mit seinen Schülern diese Untersuchungen vervollständigt.[5]) Neben den Cyanchinolinen benutzt *Rabe* zu seinen Synthesen auch die Ester der Cinchoninsäuren als Ausgangsmaterial.

---

[1]) *P. Rabe*, Ebenda. Bd. 44. S. 2088 (1911).
[2]) *P. Rabe*, Ann. d. Chem. Bd. 373. S. 100 (1910).
[3]) Ber. d. Deutsch. chem. Ges. Bd. 42. S. 3776 (1909); Bd. 44. S. 2058 (1911).
[4]) Ber. d. Deutsch. chem. Ges. Bd. 46. S. 1823 (1913).
[5]) Ber. d. Deutsch. chem. Ges. Bd. 46. S. 1023, 1026 (1913); Bd. 50. S. 144 (1917).

4-Chinolyl-Ketone.[1])

Die Verbindungen stehen den Chinaalkaloiden nahe. Ihre Synthese ist ausgehend von den 4-Cyanchinolinen gelungen. Läßt man nämlich auf diese Nitrile Organomagnesiumverbindungen einwirken, so findet heftige Reaktion statt. Beim Zersetzen der gebildeten Additionsprodukte mit Wasser läßt schon der Nachweis von Ammoniak vermuten, daß analog einer zuerst von *Blaise* gemachten Beobachtung die Bildung eines Ketons stattgefunden hat.

Als Beispiel läßt sich die Entstehung des Methyl-[6-methoxy-chinolyl-4]-ketons aus dem Chininsäurenitril und Methylmagnesiumjodid wohl summarisch durch folgendes Schema erläutern:

H_3CO–[Chinolinring mit CN, N] → H_3CO–[Chinolinring mit $H_3C.C{:}N.MgJ$, $H_3C.N.MgJ$] $\xrightarrow{3\,H_2O}$ H_3CO–[Chinolinring mit $COCH_3$, N]

$+ NH_3, CH_4, 2\,MgJOH.$

Auf einem ähnlichen Wege hat *P. Rabe*[2]) ein Chinolylketon — nämlich 4-Chinonyl-benzyl-keton — durch Einwirkung von Benzylchlorid auf Cinchoninsäure-ester nach der Methode von *Griguard* erhalten. Als Nebenprodukt wird dabei 4-Chinolyl-dibenzyl-carbinol gewonnen. Das Verfahren ist auch schon früher von *P. Remfry* und *H. Decker* zur Darstellung von 4-Chinolyl-phenyl-keton benutzt worden.

In ihrer Konstitution und dem ganzen chemischen Verhalten besitzen die Ketone viel Ähnlichkeit mit den China-Toxinen. *W. v. Miller* und *Rohde* beschreiben für diese eine Reihe charakteristischer Gruppeneigenschaften, die auch diese Verbindungen wenigstens teilweise aufweisen.

Sämtliche Ketone sind dickflüssige Öle von nicht unangenehmem Ketongeruch oder niedrig schmelzende Substanzen. Auch die bei gewöhnlicher Temperatur festen Derivate gehen oft erst nach längerem Stehen aus dem öligen in den kristallinischen Zustand über. Sie sind sehr leicht löslich in Alkohol, Chloroform, Aceton, Benzol, sowie Äther. In heißem Ligroin oder Petroläther lösen sie sich ebenfalls, aber schwieriger. In Wasser lösen sie sich wenig.

Die Salze, auch mit organischen Säuren, kristallisieren meist sehr gut und sind in Wasser leicht löslich. Mit Phenylhydrazin entstehen ähnlich wie bei den China-Toxinen basische Hydrazone, welche die diagnostisch wichtige Eigenschaft besitzen, sich in Säuren mit in-

[1]) *A. Kaufmann, H. Peyer* und *M. Kunkler*, Ber. d. Deutsch. chem. Ges. Bd. **45**. S. 3090 (1912); Bd. **46**. S. 57 (1913).

[2]) *P. Rabe*, Ber. d. Deutsch. chem. Ges. Bd. **45**. S. 2163 (1912).

tensiv orangeroter Farbe zu lösen. Am Lichte werden die an sich farblosen Verbindungen leicht rötlich.

Methyl-[chinolyl-4]-keton $(C_9H_6N).CO.CH_3$, aus 4-Cyan-chinolin und Methylmagnesiumjodid entstehend, ist ein dickflüssiges, mit Wasserdämpfen nur schwer flüchtiges hellgelb gefärbtes Öl, das bei einem Druck von 2 *mm* bei 138° siedet.

Phenyl-[chinolyl-4]-keton $(C_9H_6N).CO.C_6H_5$, aus 4-Cyan-chinolin und Phenylmagnesiumbromid, siedet bei ca. 0·5 *mm* Druck bei 155°, das dickflüssige, schwach gelbliche Öl erstarrt zu einer weißen, kristallinischen Masse von Schmelzpunkt 58—59°.

Methyl- [6-methoxy-chinolyl-4]-keton, aus Methylmagnesiumjodid und Chininsäurenitril, kristallisiert aus Ligroin in goldgelben dünnen Täfelchen und schmilzt bei 92°.

γ-Chinolyl-benzyl-keton $(C_9H_6N).CO.CH_2.C_6H_5$.

Eine Mischung von 20,1 *g* Cinchoninsäureäthylester (1 Mol.) und 75 *cm*³ absolutem Äther lief im dünnen Strahle und unter Umschütteln zu einer Benzylmagnesiumchloridlösung, bereitet aus 5,2 *g* Magnesium, 25,4 *g* Benzylchlorid (2 Mol.) und 75 *cm*³ absolutem Äther. Es entstand ein allmählich körnig werdender, gelbbrauner Niederschlag. — Nachdem durch vorsichtigen Zusatz von Wasser die Magnesiumverbindung zerlegt und mit Schwefelsäure bis zur neutralen Reaktion auf Lackmus versetzt war, wurde ausgeäthert. Der Ätherrückstand wurde durch Wasserdampfdestillation von unverbrauchtem Benzylchlorid und gebildetem Dibenzyl befreit, wieder in Äther aufgenommen, über Natriumsulfat getrocknet und bei starkem Minderdruck destilliert. Die bei zirka 240—260° und 16—17 *mm* Druck übergehenden Anteile enthalten die gesuchte Verbindung. Die rotbraune, dickflüssige Fraktion durchsetzt sich beim längeren Stehen mit strahlenförmig angeordneten Kristallen. Sie wurden entweder durch Abpressen oder besser noch mittelst einer Mischung aus Äther und Ligroin (Siedepunkt 35—40°) von der anhaftenden Mutterlauge befreit und schließlich aus Äther umgelöst. Ausbeute 2 *g*.

Das Chinolyl-benzyl-keton kommt aus Äther in farblosen, rhombischen Kristallen, schmilzt bei 91° und löst sich leicht in Äther und in Alkohol, schwer in Ligroin, nicht in kaltem Wasser.

Eine weitere Methode zur Bereitung der für die Synthese von Chinaalkaloiden so wichtigen γ-Chinolyl-ketone besteht darin, daß man nach der Methode von *Claisen* γ-Chinolylcarbonsäureester mit Essigester oder substituierten Essigestern vereinigt und die gebildeten Chinolyl-essigester der Ketonspaltung unterwirft.[1]) So wurde das [p-Methoxy-γ-chinolyl-]äthyl-keton nach dieser Methode aufgebaut, was folgende Formeln erläutern:

$$[CH_3O.C_9H_5N].CO_2C_2H_5 + C_2H_5CO_2C_2H_5 \longrightarrow [CH_3O.C_9H_5N].CO.CH(CH_3).COC_2H_5 \longrightarrow [CH_3O.C_9H_5N].CO.C_2H_5$$

[1]) *Rabe, Pasternack* und *Kindler*, Ber. d. Deutsch. chem. Ges. Bd. **49**. S. 144 (1917).

Diese *Claisen*sche Methode eignet sich am besten zur präparativen Darstellung von γ-Chinolyl-ketonen.

Kondensation von Chininsäure-äthylester mit Essigsäure-äthylester. 38*g* Chininsäure-äthylester, 16,3*g* über Phosphorpentoxyd destillierter Essigsäureäthylester, 11,2*g* Natriumäthylat und 40*cm*³ über Natrium getrocknetes Benzol werden in einem Einschmelzrohr 10 Stunden in der Wasserbadkanone erhitzt. Beim Erkalten erstarrt die Masse durch Ausscheidung eines gelben Natriumsalzes. Zu seiner Zerlegung wird unter Kühlung Wasser, 25%ige Natronlauge und Äther hinzugefügt. Die abgetrennte alkalische dunkelgelbe Lösung gibt nach dem Versetzen mit verdünnter Schwefelsäure bis zur Reaktion auf Kongopapier an Äther den Methoxychinoloyl-essigester ab. Beim Einengen der über Natriumsulfat getrockneten ätherischen Lösung scheidet sich der β-Ketonsäureester ab. Aus der Mutterlauge kommen weitere Mengen des Esters. Die Gesamtausbeute beträgt 25*g* neben 12*g* unveränderten Chininsäureesters. Der Ketonsäureester kristallisiert aus Äther in feinen, fast farblosen Nadeln vom Schmelzpunkt 84—85°.

[p-Methoxy-γ-chinolyl]-methyl-keton entsteht quantitativ aus p-Methoxychinoloyl-essigester wie folgt: Man erhitzt 27,3*g* Ester mit 140*cm*³ 25%iger Schwefelsäure 2 Stunden auf dem kochenden Wasserbade, macht mit kristallisierter Soda eben alkalisch und isoliert das Keton mit Äther. Es kommt aus Äther oder Ligroin in gelben Kristallen vom Schmelzpunkt 89—90°.

In analoger Weise wie den p-Methoxy-γ-chinolyl-essigsäure-äthylester erhält man auch den γ-Chinoloyl-essigsäure-äthylester. Man kann ihn mit Jodmethyl bei Gegenwart von Natriummethylat entsprechend den Formelbildern:

$$C_9H_6N.CO.CH_2.COOC_2H_5 \longrightarrow C_9H_6N.CO.CH(CH_3).COOC_2H_5 \longrightarrow C_9H_6N.CO.CH_2.CH_3$$

methylieren und durch Spaltung des Methylierungsproduktes das γ-Chinolyl-äthyl-keton gewinnen.

Es scheint demnach die Synthese von Chinatoxinen dadurch möglich zu sein, daß man an die Stelle von Methyljodid geeignete, um 1 Kohlenstoffatom ärmere Abkömmlinge des Merochinens oder des Cincholoipons setzt.[1])

Auf S. 279 wurde bereits dargelegt, daß vermittelst glatt verlaufender Reaktionen eine Rückverwandlung des Cinchoticins über das Bromcinchoticin und Cinchotinon in Cinchotin und das raumisomere Cinchotidin möglich ist.

Es sind also bisher folgende Reaktionen, die im Zusammenhang zur synthetischen Herstellung chinin-ähnlicher Basen geführt haben:

---

[1]) *Rabe* und *Pasternack*, Ber. d. Deutsch. chem. Ges. Bd. 49. S. 2753 (1916).

1. Herstellung von γ-Chinolyl-ketonen, 2. Bromierung der γ-Chinolylketone, 3. Intramolekularer Ringschluß der bromierten Ketone unter Bildung des tricyclischen Chinuclidinringes, 4. Darstellung von Aminoketonen durch Kondensation der Bromketone mit sekundären Aminen, 5. katalytische Reduktion der Aminoketone mit Wasserstoff bei Gegenwart von Palladiumschwarz.

Über den Aufbau von Chinatoxinen.[1])

Die Chinatoxine (man vergleiche unten Formel VIII des Dihydrocinchotoxins) gehören zu den γ-Chinolyl-ketonen, einer Körperklasse, von der einfachere Vertreter bereits auf drei Wegen synthetisiert worden sind.[2]) Von ihnen besitzt, wie der Aufbau dem Chinin verwandter Stoffe beweist[3]), einer auch präparative Bedeutung: Die Übertragung der *Claisen*schen Methode zur Bereitung von Ketonen über β-Ketonsäureester hinweg, indem man zuerst γ-Chinolin-carbonsäureester mit Essigester oder substituierten Essigestern vereinigt und die so gebildeten Chinoloyl-essigester der Ketonspaltung unterwirft. Auf diese Weise wurde z. B. das [p-Methoxy-γ-chinolyl]-äthyl-keton (Formel III) ausgehend vom Chininsäureester (s. Formel II) und Propionsäureester aufgebaut.

Das Problem der Synthese von Chinatoxinen zerfällt danach in drei Teilprobleme: 1. Die Synthese der beiden γ-Chinolin-carbonsäuren, der Cinchoninsäure (I) und der Chininsäure (II), 2. die Synthese der beiden einen Piperidinrest enthaltenden Propionsäuren, nämlich des sogenannten Homo-merochinens (IV) und des Homo-cincholoipons (V), endlich 3. die Zusammenschweißung beider Paare von Säuren zu den vier Chinatoxinen (dem Cinchonicin, Dihydro-cinchonicin, Chinicin und Dihydro-chinicin).

I. [Chinolinring mit COOH in γ-Stellung, N]

II. $CH_3O.$ [Chinolinring mit COOH in γ-Stellung, N]

III. $CH_3O.$ [Chinolinring mit $CO\,C_2H_5$ in γ-Stellung, N]

IV.
```
CH2:CH.CH ——— CH ——— CH2
        |      |       |
        |    (CH2)2   CH2
        |      |       |
       CH2 ——— NH     COOH
```

---

[1]) *P. Rabe* und *K. Kindler*, Ber. d. Deutsch. chem. Ges. Bd. 51. S. 1360 (1918).

[2]) *P. Rabe*, Ber. d. Deutsch. chem. Ges. Bd. 45. S. 2163 (1912); Bd. 46. S. 1026, 1032 (1913); Bd. 50. S. 144 (1917).

[3]) Ber. d. Deutsch. chem. Ges. Bd. 50. S. 144 (1917).

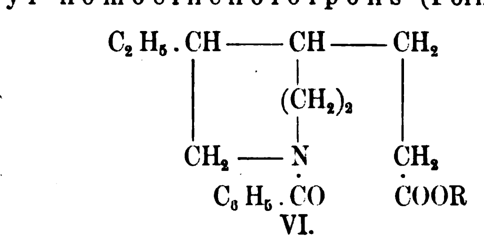
```
     C2H5.CH ——— CH ——— CH2
V.      |         |       |
        |       (CH2)2   CH2
        |         |       |
       CH2 ——— NH       COOH
```

Die 1. und 2. Aufgabe ist bisher noch nicht gelöst. Einstweilen ist man zur Verwendung von Material gezwungen, das aus der Spaltung von Chinatoxinen herstammt.

Im Jahre 1907 haben nämlich *K. Bernhart* und *I. Ibele* in einer Untersuchung bei der Spaltung von Oximen der Chinatoxine mittelst der *Beckmann*schen Reaktion das N-Methyl-homomerochinen und das N-Methyl-homocincholoipon gewonnen.[1])

Viel wichtiger ist die andere Spaltung, die von *A. Kaufmann* und *P. Brunnschweiler*[2]) im Jahre 1916 bekanntgegeben wurde. Sie unterwarfen nämlich das Methylsulfomethylat von N-Benzoyl-[dihydro-cinchotoxin] der Oxydation mit Kaliumpermanganat in neutraler Lösung und erhielten dabei neben Formyl-methyl-anthranilsäure eine Verbindung, die sie als N-Benzoyl-homocincholoipon ansprechen. *P. Rabe* und *K. Kindler* fanden, daß am ehesten die *Kaufmann*sche hinreichende Substanzmengen zur Prüfung der dritten Aufgabe, des Zusammenschweißens der genannten Ester zu Chinatoxinen, würde liefern können.

Sie haben gefunden, daß sich die *Kaufmann*sche Verbindung durch geringe Abänderung seiner Vorschrift zur Aufarbeitung der Oxydationsprodukte in verhältnismäßig einfacher Weise mit befriedigender Ausbeute isolieren läßt. Ihr Äthylester besaß die geforderte prozentische Zusammensetzung und das Verhalten bei der Kondensation mit Cinchoninsäureester beweist, daß wirklich der Äthylester des N-Benzoyl-homocincholoipons (Formel VI) vorliegt. Es



gaben nämlich beide Komponenten in benzolischer Lösung mit Natriumäthylat behandelt, einen β-Ketonsäureester (VII), der durch Erhitzen mit verdünnter Mineralsäure unter Entfernung des Carbäthoxyls und des Benzoyls in das Dihydro-cinchotoxin (VIII) überging. Zu seiner Identifizierung dienten neben anderen Reaktionen die Ver-

[1]) *K. Bernhart* und *J. Ibele*, Ber. d. Deutsch. chem. Ges. Bd. 40. S. 648 (1907). [Siehe auch *Rabe*, ebenda. Bd. 40. S. 2013 (1907).]

[2]) *A. Kaufmann* und *P. Brunnschweiler*, Ber. d. Deutsch. chem. Ges. Bd. 49. S. 2302 (1916).

wandlung in das Dihydro-cinchoninon[1] (IX), das aus dem Dihydro-cinchonin bei gemäßigter Oxydation hervorgehende Chinaketon.

C_2H_5.CH —— CH —— CH_2 N
(CH_2)$_2$
CH_2 —— N   CH —— CO
C_6H_5.CO   COOR
VII.

C_2H_5.CH —— CH —— CH_2 N
(CH_2)$_2$
CH_2 —— NH CH_2 —— CO
VIII.

C_2H_5.CH —— CH —— CH_2 N
(CH)$_2$
CH_2 —— N —— CH —— CO
IX.

Da nach bisher unveröffentlichten Untersuchungen das Dihydro-cinchoninon bei der Reduktion mit Aluminium und Natriumäthylat in guter Ausbeute das Dihydro-cinchonin und Dihydro-cinchonidin liefert, so ist der Aufbau von Chinaalkaloiden aus Derivaten der Chinolin- und Piperidinreihe verwirklicht worden.[2])

[N-Benzoyl-homocincholoipon]-äthylester. $^1/_{10}$ Molekül des nach den Angaben von *A. Kaufmann*[3]) dargestellten Methylsulfomethylats von Benzoyl-[dihydro-cinchotoxins] wird in der etwa 40-fachen Menge Wasser gelöst und mit $^4/_{10}$ Molekül Kaliumpermanganat, enthalten in etwa 1500 *g* wässeriger Lösung, bei gewöhnlicher Temperatur oxydiert. Man saugt vom ausgeschiedenen Braunstein ab, säuert das Filtrat mit Salzsäure an und nimmt die ölige Abscheidung in viel Äther auf. Der auf etwa $^1/_3$ des Volumens eingeengte ätherische Extrakt wird dreimal mit Wasser zur Entfernung von Formyl-methyl-anthranilsäure gewaschen und nach dem Trocknen mit Natriumsulfat eingedunstet. Dann wird das hierbei als rötliches Öl zurückbleibende Benzoyl-homocincholoipon mit zirka 4%iger alkoholischer Salzsäure verestert und das Reaktionsprodukt in der üb-

---

[1]) *P. Rabe*, Ann. d. Chem. Bd. 364. S. 349 (1909).
[2]) Ber. d. Deutsch. chem. Ges. Bd. 51. S. 466 (1918).
[3]) *A. Kaufmann*, Ber. d. Deutsch. chem. Ges. Bd. 49. S. 2304 (1916).

lichen Weise aufgearbeitet, wobei man schließlich nach dem Eindunsten des ätherischen Extraktes als Rückstand ein dickes Öl erhält, das bei fraktionierter Destillation unter 13 *mm* Druck den Siedepunkt 256° zeigt. Der Ester ist rötlich-gelb gefärbt und weist eine grünliche Fluoreszenz auf.

Den Homocincholoipon-äthylester selbst erhält man nach *Kaufmanns* Vorschrift aus dem Benzoyl-homocincholoipon durch Verseifen mit Baryt und Veresterung des Verseifungsproduktes. Schneller und in besseren Ausbeuten kommt man zum Ziel, wenn man mit verdünnter Salzsäure verseift. Man braucht dann nur die salzsaure Lösung durch Ausäthern von der gebildeten Benzoesäure zu befreien, die saure Lösung im Vakuum einzudunsten und den Rückstand in der üblichen Weise zu verestern. Der Homocincholoiponester siedet unter 13 *mm* Druck bei 140°. Er stellt ein blau fluoreszierendes farbloses Öl dar, das von Wasser und den gebräuchlichen organischen Lösungsmitteln leicht aufgenommen wird.

Kondensation des [Benzoyl-homocincholoipon]-esters mit dem Cinchoninsäure-ester. Molekulare Mengen der beiden Ester werden in benzolischer Lösung mit Natriumäthylat zur Reaktion gebracht. Die Dauer des Erhitzens in der Wasserbadkanone wird auf 15 Stunden ausgedehnt. Beim Erkalten erstarrt auch hier die Masse durch Ausscheidung eines rötlichgelben Natriumsalzes. Zu seiner Zerlegung wird unter guter Kühlung Wasser, ein wenig Natronlauge und Äther hinzugefügt. Die abgeschiedene alkalische, dunkelrote Lösung gibt nach dem Versetzen mit verdünnter Schwefelsäure bis zur Reaktion auf Kongopapier den β-Ketonsäureester an Äther ab. Er hinterbleibt beim Eindunsten des mit Natriumsulfat getrockneten ätherischen Extraktes als ein dickes, rötliches Öl, und zwar in einer Ausbeute von zirka 40% der Theorie.

Verseifung des β-Ketonsäure-esters zum Dihydro-cinchotoxin (Dihydro-cinchonicin). Kocht man das im Vorangehenden dargestellte Kondensationsprodukt mit der etwa 10-fachen Menge verdünnter Mineralsäure, am besten etwa 16%iger Salzsäure, zirka 3 Stunden lang unter Rückfluß, so enthält die saure Lösung das gebildete Hydro-cinchotoxin. Zu seiner Isolierung wird mit Natronlauge genau neutralisiert und zur Entfernung von Benzoesäure und unverändertem Ausgangsmaterial erschöpfend ausgeäthert. Die neutrale wässerige Lösung wird nunmehr mit überschüssigem Alkali versetzt, das Toxin in Äther aufgenommen und der ätherische Extrakt 24 Stunden mit Pottasche getrocknet. Beim Eindunsten der ätherischen Lösung hinterbleibt ein dickes, rötliches Öl, das in allen seinen Eigenschaften vollständig mit Dihydro-cinchotoxin übereinstimmt, das aus Dihydro-cinchonin durch Umlagerung mit Essigsäure gewonnen war.

Wie dieses gab es beim Lösen in Nitro-thiophenhaltigem Nitrobenzol eine starke Purpurrotfärbung. Mit Diazobenzolsulfosäure konnte die allen Chinatoxinen gemeinsame Farbreaktion beobachtet werden.

1 Molekül des synthetisierten Toxins gab mit 1 Molekül Phenylhydrazin und 2 Molekülen Pikrinsäure in einer Lösung von Alkohol mit wenig Eisessig das intensiv rot gefärbte Dipikrat des [Dihydro-cinchotoxin]-phenylhydrazons. Die gleiche Verbindung gab Toxin, das aus Hydro-cinchonin dargestellt worden war. Jedes der beiden Dipikrate schmolz bei 215° (korr.) unter Zersetzung.

Schließlich konnte das Toxin auch in das Dibromhydrat des C-Brom-hydrocinchotoxins verwandelt werden, das beim Behandeln mit verdünnter Sodalösung und Äther das bekannte Dihydro-cinchoninon[1]) ergab. Es zeigte den Schmelzpunkt 138°.

Conchinin oder Chinidin:

$C_{20}H_{24}N_2O_2$.

Dieses Stereoisomere des Chinins findet sich in den meisten echten Chinarinden, namentlich aber in den Rinden von Cinchona pitagensis, Cinchona amygdalifolia und einer auf Java unter dem Namen Cinchona Calisaya kultivierten Cinchone, in letzterer bis zu 3%.

Das Conchinin bleibt bei der Darstellung des Chininsulfats in dessen Mutterlauge und geht schließlich in das Chinoidin über, welch letzteres daher ein geeignetes Material zur Darstellung von Conchinin ist. Aus dem rohen Chinoidin kann das Conchinin gewonnen werden, indem man die alkoholische Lösung desselben mit Jodwasserstoff sättigt; nach einiger Zeit kristallisiert das jodwasserstoffsaure Conchinin aus. Nach *Hesse* [2]) ist es zweckmäßig, das gepulverte Chinoidin mit Äther zu behandeln, die von demselben aufgenommenen Alkaloide an Schwefelsäure zu binden, die neutrale Lösung zur Beseitigung des etwa vorhandenen Chinins und Cinchonidins mit Seignettesalz auszufällen und das Conchinin aus dem mit Tierkohle behandelten Filtrat mit Jodkalium niederzuschlagen. Das Jodhydrat wird dann mit Ammoniak zersetzt, die Base in essigsaurer Lösung mit Tierkohle entfärbt, mit Ammoniak wieder gefällt und aus kochendem Alkohol umkristallisiert.

Das Conchinin kristallisiert aus weingeistiger Lösung in großen, glänzenden Prismen mit $2^1/_2$ Molekülen H_2O, die an der Luft verwittern unter Abgabe von $^1/_2$ Molekül Wasser. Die getrocknete, wasserfreie Base schmilzt bei 172°. Sie ist mit dem Chinin stereoisomer, liefert daher bei gemäßigter Oxydation ein mit dem Chininon identisches Ke-

[1]) Ann. d. Chem. Bd. **364**. S. 350 (1909).
[2]) *Hesse, Liebigs* Ann. d. Chem. u. Pharm. Bd. **146**. S. 357 (1868).

ton und auch bei stärkerer Oxydation Verbindungen, die mit denen aus dem Chinin vollständig identisch sind.

Über die Wirkung des Conchinins liegen Beobachtungen vor aus der Zeit, als der Preis des Chinins sehr hoch war. Man suchte daher nach einem Ersatz für dasselbe und *Jobst* in Stuttgart machte auf das damals wesentlich billigere Conchinin für diesen Zweck aufmerksam. *Macchiavelli* hatte 1878 in italienischen Militärhospitälern bei der Behandlung von Malaria mit Conchinin sehr günstige Resultate erhalten. *v. Ziemsen* und *Freudenberger* wandten Conchinin in der Münchener Klinik in den Jahren 1875—1880 gegen Malaria und Abdominaltyphus an und fanden dasselbe ebenso wirksam wie das Chinin. Nur berichten *Freudenberger* sowie *Strümpell*, daß sich bei den Patienten häufig — etwa $^1/_2$ Stunde nach Darreichung des Conchininsulfats — Erbrechen einstellte.

Von den zahlreichen sonstigen Alkaloiden, die sich in der Chinarinde finden, sei zunächst noch das **Hydrochinin**, $C_{20}H_{26}N_2O_2$, erwähnt. Es kommt in der Chinarinde vor und wurde zuerst von *Hesse* aus den Mutterlaugen des Chininsulfats isoliert. Durch die leichtere Löslichkeit seines Monosulfates kann es von dem Chininsulfat annähernd getrennt werden. Vollkommen kann das Chinin aus einem Gemisch der Sulfate der beiden Basen entfernt werden, indem man die Lösung derselben mit Kaliumpermanganat behandelt. Dabei verbrennt das Chinin, während das Hydrochinin unangegriffen bleibt. Das Hydrochinin kristallisiert aus Chloroform in Nadeln, welche bei 168° schmelzen.

Die physiologische Wirkung des Hydrochinins ist der des Chinins vollkommen gleich, so daß es als ein nützlicher Begleiter der letzteren Base angesehen werden muß.

Wie im vorhergehenden dargelegt wurde, sind die Hydroderivate der China-Alkaloide, die an Stelle der Vinyl- die Äthylgruppe enthalten und in der Chinarinde vorkommen, nämlich Dihydro-chinin (Chinotin), Dihydro-chinidin (Chinotidin), Dihydro-cinchonin (Cinchotin), Dihydro-cinchonidin (Cinchotidin) auch künstlich aus den Alkaloiden mit der Vinylgruppe, also bzw. aus Chinin, Chinidin, Cinchonin, Cinchonidin herstellbar.[1])

Cuprein:

```
      CH  COH            H2C ─── CH ─── CH.CH:CH2
 HC<        >CH           │      CH2      │
      C══C                │      CH2      │
 N<        >C ─── CH ─── HC ─── N ─────  CH2
      HC  CH      │
                  OH
```

[1]) *Rabe*, Ber. d. Deutsch. chem. Ges. Bd. 44. S. 2088 (1911). — *Skita*, Ber. d. Deutsch. chem. Ges. Bd. 44. S. 2856; Bd. 45. S. 3588 (1912).

Das Cuprein, das entmethylierte Chinin, ist 1884 in China cuprea, einer von Remija pedunculata abstammenden Rinde aufgefunden und als Cuprein bezeichnet worden. Es findet sich darin in molekularer Verbindung mit dem Chinin.

Bei der Darstellung des Cupreins verfährt man zunächst wie bei derjenigen des Chinins, löst das Sulfatgemisch in verdünnter Schwefelsäure, übersättigt mit Alkali und zieht das Chinin mit Äther aus. Das Cuprein bleibt als Phenol in der alkalischen Flüssigkeit gelöst. Man säuert dieselbe mit Schwefelsäure an und zerlegt das ausgeschiedene Sulfat mit Ammoniak.

Das Cuprein kristallisiert aus Äther und Alkohol in konzentrisch gruppierten Nadeln, die 2 Moleküle H_2O enthalten, bei 120—125° wasserfrei werden und bei 198° schmelzen. Es ist in Äther und Chloroform schwer, in Alkohol leicht löslich. Die alkoholische Lösung reagiert stark basisch und färbt sich auf Zusatz von Eisenchlorid dunkelrotbraun, auf Zusatz von Chlor und Ammoniak intensiv dunkelgrün wie Chinin. Seine schwefelsauren Lösungen fluoreszieren aber im Gegensatz zu denjenigen des Chinins nicht. Das Alkaloid liefert ein bei 88° schmelzendes Diacetylprodukt, enthält also 2 Hydroxyle, von denen das eine ein Alkohol-, das andere aber ein Phenolhydroxyl ist, da es in Alkali sich löst und Salze bildet, welche ein Metallatom enthalten und mit Kohlensäure sich zersetzen.

Durch Erhitzen mit Chlormethyl (oder besser mit Methylnitrat), Natriummethylat und Methylalkohol im Einschmelzrohr auf 100° wird es in Chinin übergeführt:

$$\underset{\text{Cuprein}}{HO.C_{19}H_{21}N_2O} + 3CH_3J + KOH = \underset{\text{Chininjodmethylat}}{CH_3O.C_{19}H_{21}N_2O.2CH_3J} + KJ + H_2O.$$

Hieraus ergibt sich mit aller Sicherheit, daß das Chinin der Methyläther des Cupreins ist; es steht also zu diesem in derselben Beziehung wie das Anisol zum Phenol und wie das Kodein zum Morphin. Vom Cinchonin unterscheidet sich also das Cuprein dadurch, daß es in der Parastellung des Chinolinringes noch eine Hydroxylgruppe enthält.

Indem *Grimaux* und *Arnaud* das Cuprein mit Äthyl-, Propyl- oder Isopropylnitrat oder mit Amylchlorid und den entsprechenden Natriumalkylaten und Alkoholen erhitzten, gewannen sie den Äthyl-, Propyl-, Amyläther des Cupreins: das „Chinätylin“, „Chinpropylin“, „Chinamylin“.

Die so erhaltenen höheren Alkylderivate des Cupreins wirken noch stärker als Chinin, anscheinend um so stärker, je leichter oxydierbar das am Hydroxyl haftende Alkyl ist, je vollständiger also vermutlich die Verbindung zu Cuprein gespalten wird. Das hat zu dem Schluß

geführt[1]), daß die geringe febrifuge Wirkung des Cinchonins nicht diesem selbst zukomme, sondern dem Cuprein, dessen Bildung durch Hydroxylierung des Cinchonins in p-Stellung innerhalb des Organismus wahrscheinlich ist.

Über die Desinfektionswirkung von Hydrocupreinen auf pathogene Bazillen.[2]) Nicht nur der Gasbrandbazillus [3]) und der Diphtheriebazillus [4]) werden durch die höheren Homologen des Hydrocupreins noch in sehr starken Verdünnungen abgetötet, sondern auch der Milzbrand- und Tetanusbazillus. Das Maximum der Wirksamkeit kommt aber gegenüber diesen verschiedenen pathogenen Stäbchen nicht immer derselben Verbindung zu. Beim Diphtheriebazillus scheint hierin sogar zwischen einzelnen Stämmen ein gewisser Unterschied zu bestehen; während *Schäffer* bei Isooctylhydrocuprein und Decylhydrocuprein noch eine sehr erhebliche Steigerung der Wirkung gegenüber Eucupin (Isoamylhydrocuprein) feststellte, konnte *R. Bieling* nur noch sehr geringe Steigerung durch das erste und Absinken auf die halbe Stärke bei der Decylverbindung beobachten. In Gegenwart von Eiweiß (Ascitesbouillon) wird das Verhältnis wesentlich geändert; die Wirkung der Isoocytylverbindung wird da so weit abgeschwächt, daß sie von der des Eucupins übertroffen wird; dieses erfährt durch den Eiweißzusatz nur eine unwesentliche Abschwächung. Das bei Aufhebung der Ringbindung am N im Chinuclidinrest entstehende Eucupinotoxin zeigt in Ascitesbouillon keine stärkere Desinfektionswirkung als Eucupin, aber, ähnlich wie gegenüber Kokken (*Morgenroth* und *Bumke*) bedeutend raschere, die es auch im Tierkörper beibehält.

Gegen Milzbrandbazillen ist, auch im eiweißhaltigen Nährmittel, Isooctylhydrocuprein (Vuzin) das stärkst wirksame Glied der Reihe, und übertrifft durchgehends die Wirkung des Toxins diejenige des zugehörigen Hydrocupreins. — Tetanusbazillen zeigen ganz analoges Verhalten wie Gasbrandbazillen. — Daß das Verhalten der Hydrocupreine gegenüber Kokken und den oben genannten Stäbchenarten spezifisch ist, wird durch Versuche an anderen Arten beleuchtet. Stämme von Paratyphus A- und B-Bazillen, Colibazillen, Y-Ruhrbazillen, *Friedländer*scher Pneumoniebazillus und Bac. pyocyaneus können sich in Lösungen von Chinin und den verschiedenen Hydrocupreinäthern 1:1000 ungehemmt vermehren; nur einige der geprüften Typhusstämme wurden durch Chinin in dieser Konzentration abgetötet, durch Lösung 1:2000 aber auch nicht mehr.

---

[1]) *Spiegel*, Chemische Konstitution und physiologische Wirkung. Stuttgart 1909. S. 82.
[2]) *R. Bieling*, Biochem. Ztschr. Bd. 85. S. 188 (1918).
[3]) *Morgenroth* und *Bieling*, Berl. klin. Wochenschr. Bd. 54. S. 723 (1917).
[4]) *Braun* und *Schäffer*, Berl. klin. Wochenschr. Bd. 54. S. 885 (1917).

Hydro-cuprein.[1])

Dasselbe ist von *Hesse*[2]) aus Chinin beim Erhitzen mit Salzsäure unter Druck hergestellt worden. Die Reduktion des Cupreins zum Dihydro-cuprein erfolgt, wie *G. Giemsa* und *J. Halberkann* feststellten, glatt nach dem Verfahren von *C. Paal*[3]) mittelst 1%igen Palladiums, das auf Kalziumcarbonat oder auf sorgfältig gereinigte Infusorienerde niedergeschlagen ist. Die Reduktion von 1 *g* Base in 20 cm^3 Alkohol mit 2 *g* Katalysator bei gewöhnlichem Druck und Zimmertemperatur ist nach 20 Minuten vollzogen: ber. 72,75 cm^3, z. B. verbraucht 73,7 cm^3 H (0°, 760 *mm*). Ein Zusatz von Wasser beeinflußt die Schnelligkeit der Reaktion, ist jedoch bei der Isolierung der Base hinderlich, die aus dem Filtrat als farbloser Firnis hinterbleibt.

Die Reduktion des Cupreins als chlorwasserstoffsaures Salz verläuft gleichfalls schnell mit dem von *C. Kelber*[4]) angegebenen 10%igen Nickel-Katalysator auf Infusorienerde. Die Wasserstoff-Aufnahme bei Anwendung von 1 *g* Base in 50 cm^3 Wasser mit 5 *g* Katalysator bei herrschendem Druck und Zimmertemperatur ist nach 30 Minuten beendet: ber. 72,75 cm^3, verbraucht 74,6 cm^3 H (0°, 760 *mm*). Aus dem eingeengten Filtrat wird durch Umsetzen mit Natriumsulfat das schwerer lösliche Sulfat erhalten. Will man die Base direkt isolieren, dann ist es erforderlich, die geringe Menge gelösten Nickels durch Lauge abzuscheiden. Aus dem Filtrat läßt sich die Hydrobase durch Kohlensäure oder mittelst Aluminiumchlorids in Freiheit setzen, doch ist in letzterem Falle ein Aussalzen oder Ausschütteln mit Chloroform angezeigt.

Die Base wird durch fraktionierte Fällung mit Äther-Petroläther vorgereinigt.

	Aussehen	Schmelzpunkt	Löslichkeit			physik. Konstanten
			leicht	schwerer	fast unlösl.	
Hydrocuprein	aus verdünnt. Alkohol in kleinen Nädelchen, die sich aus Chloroform-Benzol zu Warzen vereinigen	204° (*Hesse* 168 bis 170° von *Pum* 170°; zu niedrig)	Alkohol und Chloroform, heißem Benzol (gallertartig beim Erkalten)	Äther, essigsaurem Äthyl	Petroläther	α_D^{20} in absol. Alkohol für die gefällte Base (c = 0,7944) — 155,5°, für die krist. Base (c = 1,0044) — 154,8°

---

[1]) *G. Giemsa* und *J. Halberkann*, Ber. d. Deutsch. chem. Ges. Bd. **51**. S. 1325 (1918).
[2]) *Hesse*, Ann. d. Chem. Bd. **241**. S. 281 (1887).
[3]) D. R.-P. 236.488 und Diss. von *A. Karl*, Erlangen 1911.
[4]) *C. Kelber*, Ber. d. Deutsch. chem. Ges. Bd. **49**. S. 55 (1916).

Die mit Salpetersäure bereitete Lösung zeigt auch bei subtilster Prüfung keine Fluoreszenz. In alkoholischer Lösung verhält es sich gegen Chlor- bzw. Bromwasser-Ammoniak ebenso wie Cuprein und es tritt auch wie dort ohne Bildung einer Grünfärbung die blaue Fluoreszenz auf.

Alkylierung von Cuprein und Hydro-cuprein.

Methyl-cuprein (Chinin), Äthyl-cuprein (Chinäthylin), sowie einige höhere Homologe sind von *Grimaux* und *Arnaud*[1]) durch Umsetzen des Cuprein-Natriums in entsprechend alkoholischer Lösung mit Alkylbromiden oder den Chloriden, besser mit Alkylnitraten unter Druck dargestellt worden. Wie *Giemsa* und *Halberkann* feststellten, führt auch die Verwendung von Alkylsulfaten, und zwar schon in der Kälte zum Ziele, analog der Überführung des Morphins in Kodein.[2]) Allerdings gibt die Methylierung mit Dimethylsulfat trotz sorgfältiger Reinigung nur schlechte Ergebnisse, dagegen erfolgt sie mittelst Diazomethan in berechneter Menge in glatter Weise.

Methyl-cuprein (Chinin). Die Ätherifizierung wurde mittelst Dimethylsulfats in methyl-alkoholischer Lösung und berechneter Menge Natriumhydroxyd oder durch Versetzen einer amylalkoholischen Lösung[3]) mit der molekularen Menge Diazomethan in wenig Äther ausgeführt.

Methyl-hydrocuprein. Die Verbindung wird durch katalytische Reduktion des Methyl-cupreins und durch Methylieren des Hydrocupreins mittelst Dimethylsulfats und Diazomethan erhalten.

Äthyl-cuprein. Aus Cuprein-Natrium in Alkohol mittelst Diäthylsulfats. Die mit Ammoniak gefällte Base enthält 1 Molekül Wasser. Sie bildet wasserfrei ein weißes Pulver, außer in Petroläther leicht löslich in organischen Lösungsmitteln, aus denen sie als Firnis hinterbleibt. Durch fraktionierte Fällung der ätherischen Lösung mit Petroläther erhält man sie analysenrein. Schmelzpunkt 165—166°. α_D^{20} bei zwei Präparaten verschiedener Darstellung in absolutem Alkohol (c = 1,2148 und 1,5916) —158,9° und —157,9°, nach *Grimaux* und *Arnaud* —169,4°.

Äthyl-hydrocuprein. Diese Base wird von der Firma *Zimmer & Co.* in Frankfurt a. M. durch Entmethylierung des Hydrochinins und Äthylierung des so erhaltenen Hydrocupreins dargestellt, unter dem Namen Optochin als salzsaures Salz in den Handel gebracht.

---

[1]) *Grimaux* und *Arnaud*, Bull. de la Soc. Chim. [3.] T. **7.** p. 304 (1892). Compt. rend. T. **112.** p. 774 (1891); T. **114.** p. 548, 672 (1892); T. **118.** p. 1303 (1893).

[2]) *Merck*, D. R.-P. 112.634.

[3]) *R. Pschorr, B. Jaeckel* und *H. Fecht*, Ber. d. Deutsch. chem. Ges. Bd. **35.** S. 4387 (1902).

Aus dem Cuprein gewannen *Giemsa* und *Halberkann* diese Verbindung sowohl durch Reduktion des Äthylcupreins als auch durch Äthylieren des Hydrocupreins. Sie wurde nicht kristallinisch erhalten; aus organischen Lösungsmitteln bleibt sie als Firnis zurück, aus den Salzlösungen fällt sie Ammoniak in weißen, bald zusammenballenden Flocken mit 1 Molekül Wasser. Die Base bildet ein lockeres, weißes Pulver, das in den meisten organischen Lösungen sehr leicht, in Äther weniger leicht löslich, in niedrig siedendem Petroläther fast unlöslich ist. Petroläther, Siedepunkt 100—150°, löst heiß reichlich, beim Erkalten scheidet sich die Base galleartig ab. Sie sintert bei 122°, wird bei 126° durchsichtig und schmilzt bei 130° zusammen.

α^{20}_{D} in absolutem Alkohol (c = 1,1020 und 1,3888) —144,3° und —143,6°.

Eucupin[1]) nennt *J. Tugendreich* das **Isoamylhydrocuprein,** das als solches sowie in Form seines Hydrochlorides und Bihydrochlorides in den Handel kommt. Eucupin ist chemisch dem Hydrochinin nahe verwandt. Ersetzt man in diesem das Methyl der Methoxygruppe durch die Gruppe C_5H_{11}, so gelangt man zum Isoamylhydrocuprein, dem also die folgende Konstitutionsformel zukommt:

```
                 H
                 C   N
               //  \/ \\
             HC    C    CH                 CH2——CH——CH——CH2 CH3
              |    ||   |                   |    CH2   |
              |    ||   |                   |    CH2   |
C5H11.O —— C    C    CH        H            |     |    |
              \\  / \  //       C ——————— CH ——— N ——— CH2
                C    C ———————  
                H               OH
```

Die freie Base ist in Öl, die Hydrochloride in Wasser löslich.

Nach *Tugendreich* liegt im Eucupin ein Anästhetikum vor, das im Tierversuch selbst dem Kokain überlegen ist. Um am Kaninchenauge eine vollkommene Anästhesie von 60—90 Minuten Dauer hervorzubringen, genügen Lösungen von 0,08—0,1% Isoamylhydrocuprein hydrochloricum. Bei einer Konzentration von 0,2% erhält man eine Anästhesie von 40 Stunden, die erst nach 70 Stunden abgeklungen ist. Als Nebenwirkung erscheint höchstens eine geringe Hornhauttrübung. Neben der anästhesierenden Eigenschaft zeigt das Eucupin aber auch eine be-

[1]) *E. Mercks* Jahresbericht. **33**, 304 (1916). — *J. Tugendreich,* Berl. klin. Wochenschr. **1916.** Nr. 16. S. 242.

sonders hohe desinfizierende Kraft. Es war deshalb zu erwarten, daß es bei schmerzhaften Geschwüren gute Dienste leisten werde. In der Tat gaben die Versuche mit diesem Mittel bei zahlreichen Fällen von Mammakarzinom recht befriedigende Resultate. Die vor der Behandlung bestehenden Schmerzen wurden geringer oder hörten ganz auf, die Sekretion der Geschwürsflächen sistierte und die ulzerierten Stellen überhäuteten sich oft sehr schnell. Für die Behandlung eignet sich das Eucupin besonders in Form von Suppositorien, Salben und öligen Lösungen (3—4%). Es hat sich nämlich ergeben, daß die Basen der Chinaalkaloide trotz ihrer geringen Wasserlöslichkeit aus ihrer öligen Lösung in die Gewebe, speziell in die Nervenendigungen, gelangen. Der eigentümliche Vorgang, der sich hier abspielt, wird von *Morgenroth* und *Ginsberg* als „Transgression" bezeichnet. Dementsprechend haben sich auch Eucupinsuppositorien in Kakaoöl bei den verschiedenartigsten Schmerzzuständen bewährt.

Mit Erfolg benützte *Tugendreich* das basische Eucupin auch bei Röntgenschädigungen der Haut, wo 5—10%ige Salben ausreichen dürften.

R. Klapp[1]) berichtet über sehr günstige Erfahrungen mit Vuzin bei der vorbeugenden Behandlung von Weichteilwunden, Gelenkverletzungen und Gasbrand. Mit **Vuzin** bezeichnet *Klapp* das von *Morgenroth* hergestellte **Isoctylhydrocuprein**, welches sich noch wirksamer erwiesen hat als das Eucupin. Über die Technik und Dosierung werden genaue Angaben gemacht.

Isomerie und anästhetische Wirkung.

J. Morgenroth[2]) berichtet über die Ergebnisse der von ihm in Gemeinschaft mit *Ginsberg* ausgeführten Untersuchungen über die anästhesierende Wirkung der verschiedenen Chinaalkaloide. Insbesondere wurde die Frage studiert, inwieweit Isomerieverhältnisse, wie sie für die parasitotrope Funktion der Chinaalkaloide Bedeutung besitzen, auch auf die anästhetische Wirkung von Einfluß sind. Ausgeführt wurden die Untersuchungen mit Isoamylhydrocuprein (Eucupin) und Isoamylhydrocupreinotoxin (Eucupinotoxin) andererseits. Die in Gemeinschaft mit *L. Ascher* am Kaninchen angestellten Versuche ergaben, daß ein ausgesprochener quantitativer Unterschied in der anästhetischen Wirkung des Eucupins und seines Stereoisomeren, des Isoamylapohydrochinidins vorhanden ist. Beide erscheinen als sehr starke Anaesthetica, deren Wirkungsgrad aber verschieden ist und

---

[1]) *R. Klapp*, Deutsche med. Wochenschr. **43**. 1380 (1917); Ž.-Bl. **1919**. I.122.
[2]) *J. Morgenroth*, Ber. d. Deutsch. pharm.-Ges. Bd. **29**. S. 233 (1919).

etwa im Verhältnis 2:1 stehen dürfte, wobei dem Chininderivat die Überlegenheit gegenüber dem Chinidinderivat zukommt. Von einer qualitativen Differenz, wie sie beim Optochin und dem Äthylapohydrochinidin in bezug auf die Pneumokokkenwirkung zutage tritt, ist hier keine Rede. Aus den Versuchen mit Eucupin und Eucupinotoxin geht hervor, daß den beiden Strukturisomeren anästhetische Wirkung zukommt. Dieselbe ist keineswegs an den intakten Chinuclidinkern gebunden, vielmehr tritt sogar mit der Lösung der N-C-Bindung eine sehr erhebliche Steigerung der anästhesierenden Wirkung ein. Das Eucupinotoxin ist weit wirksamer als das Eucupin selbst und bildet wohl das bis jetzt beobachtete stärkste Anästhetikum (40—50mal stärker als Kokain). Ebenso wie den eigentlichen Chinaalkaloiden, im besonderen dem Eucupin, kommt auch dem Eucupinotoxin die ausgeprägte Eigenschaft zu, eine Daueranästhesie zu erzeugen. Die anästhesierende Wirkung ist jedenfalls ebenso wie die Trypanosomenwirkung prinzipiell von der räumlichen Lagerung nicht abhängig. Es bestehen nur quantitative Unterschiede. Im Gegensatz hierzu soll nach *S. Fränkel* Benzoyltropein nur schwache Anästhesie, Benzoylpseudotropein (Tropakokain) dagegen eine intensivere Anästhesie als Kokain bewirken. Eine Nachprüfung dieser Angabe ließ erkennen, daß sich (beim Fehlen einer Daueranästhesie) beide Verbindungen in ihrer anästhetischen Wirkung nicht unterscheiden. Das Benzoyltropein könnte also als Anaestheticum an die Stelle des Tropakokains treten.

Azo-5- und Amino-5-Verbindungen von Cuprein und Hydro-cuprein.[1])

Cuprein wie auch Hydro-cuprein kondensieren sich mit molekularer Menge Diazoniumsalz in sodaalkalischer Lösung glatt zu Monoazoverbindungen, und zwar tritt die Azokomponente, der die para-Stellung verwehrt ist, in ortho-Stellung zur Phenolgruppe, wofür C^5 und C^7 in Betracht kommen.

Durch Reduktionsmittel, wie Zinnchlorür, Zinkstaub usw. entstehen aus den erhaltenen Azoverbindungen die Amino-phenole, wozu man am bequemsten Natriumhydrosulfit auf die Azobenzolsulfonsäuren, die aus Wasser in roten Nadeln mit 3 Molekülen Wasser kristallisieren, in soda-alkalischer Lösung in der Kälte einwirken läßt. Die gelben Aminophenole (Formel I ac und bc) sind gemäß ihrer Struktur empfindliche Substanzen und auch bei Licht- und Luftabschluß nicht beständig, haltbar sind sie dagegen als Säuresalze.

---

[1]) *G. Giemsa* und *J. Halberkann*, Ber. d. Deutsch. chem. Ges. Bd. 52. S. 906 (1919) Vergl. auch ebenda. Bd. 51. S. 1325 (1918).

(a) $CH_2:CH$ }
(b) $CH_3.CH_2$ } $.CH$——CH——CH_2

CH_2

CH_2

CH_2——N——CH

I. $CH.OH$

H_2N

(c) HO }
(d) CH_3O } $\cdot$ [5, 6] (Chinolinkern)
(e) C_2H_5O }

N

Amino-cuprein und Amino-hydrocuprein lassen sich in alkalischer Lösung durch Alkylsulfate in die entsprechenden Äther (I a d und a e b d und b c) überführen, allerdings bei direkter Einwirkung mit geringer Ausbeute bei der Methylierung, die auch mittelst Diazomethan nur wenig Äther liefert. Die Hydroverbindungen entstehen ferner durch katalytische Reduktion der Amino-cupreinäther.

Cuprein-[azo-benzol]-5, $C_{25}H_{26}O_2N_4$. Dieser Azokörper entsteht bei der Wechselwirkung molekularer Mengen Cuprein und diazotierten Anilins in soda-alkalischer Lösung (20 *g* neutrales Cupreinsulfat, 8 *g* Ätznatron, 20 *g* calc. Soda in 1500 *cm*^{3} Wasser und 4,19 *g* Anilin, 4,6 *g* Natriumnitrit, 32 *cm*^{3} Salzsäure, 1,125 in 500 *cm*^{3} Wasser). Das Kupplungsprodukt fällt fast vollkommen mit rostroter Farbe aus und wird mit Wasser salzfrei gewaschen. Zur Reinigung gießt man zur konzentrierten alkoholischen Lösung reichlich kochendes Wasser; allmählich scheiden sich aus der trüben Flüssigkeit mikroskopisch kleine, wasserfreie Nädelchen ab vom Schmelzpunkt 129—130°, die sich am Lichte rot, später violett färben und, leicht gesintert, schwarzrote Farbe mit grünlichem Oberflächenschimmer annehmen. In Wasser und kohlensauren Alkalien unlöslich, in Äther und Petroläther schwer, in den anderen gebräuchlichen organischen Lösungsmitteln mit roter bis braunroter Farbe leicht löslich, ferner in Säuren und, konzentriert mit tief violettroter Farbe, in Ätzalkalien. Die Alkalisalze sind wenig stabil und in verdünnter Lösung weitgehend dissoziiert, so daß sich der Farbstoff z. B. mit Benzol ausschütteln läßt. Die verdünnte alkoholische Lösung nimmt langsam eine violettrote Farbe an. Schwefelsäure (1,84) färbt sich anfangs orangegelb, später orangerot.

C u p r e i n - [a z o - b e n z o l - p - s u l f o n s ä u r e] - 5,

$C_{25} H_{25} O_5 N_4 SH$.

Die Verbindung wird erhalten durch Kupplung molekularer Mengen Cuprein und diazotierter p-Sulfanilsäure in soda-alkalischer Lösung (20 *g* neutrales Cupreinsulfat, 8 *g* Natriumhydroxyd, 55 *g* kristallisierte Soda in 600 cm^3 Wasser und 10,4 *g* p-sulfanilsaures Natrium, 4,5 *g* Natriumnitrit, 32 cm^3 Salzsäure (1,125) und 500 cm^3 Wasser). Ein Teil des Reaktionsprodukts scheidet sich sofort, die Hauptmenge erst durch Kochsalz aus; es wird abgesaugt, mit gesättigter Kochsalzlösung soda- und nitritfrei gewaschen und auf Ton oder bei gelinder Wärme getrocknet. Durch Aufnehmen in heißem absolutem Alkohol läßt sich das beigemischte Kochsalz entfernen, aus dem eingeengten Filtrate fällt Äther das Natriumsalz, das aus heißem Wasser in rubinroten Würfeln oder 4- bis 6-kantigen Säulen bzw. Tafeln mit 6 Molekülen Wasser kristallisiert.

A m i n o - 5 - c u p r e i n, $C_{19} H_{23} O_2 N_3$. Diese Aminoverbindung (I a c) bildet sich durch Reduktion vorstehender Azoverbindungen.

Eine schnell abgekühlte Lösung von 10 *g* kochsalzhaltigem cupreinazobenzolsulfonsaurem Natrium in 150 cm^3 Wasser wird solange mit einer Lösung von 2,5 Teilen Soda und 1 Teil Natriumhydrosulfit versetzt, bis die rote Farbe verschwindet, wobei die neue Base in gelben bis rötlichgelben Flocken ausfällt, die man nach Zusatz von Kochsalz mit Äther aufnimmt. Die stark gelb gefärbten Auszüge werden mit wenig Wasser gewaschen, mit Natriumsulfat und etwas Tierkohle einige Minuten lang sorgsam geschwenkt, und das Filtrat am zweckmäßigsten im Vakuum unter Durchleiten von Kohlensäure oder eines indifferenten Gases auf ein kleines Volumen eingeengt, wobei sich die Base fast restlos abscheidet. Man saugt ab, wäscht mit Äther und trocknet sofort auf Ton. Beim Abdunsten des Äthers auf dem Wasserbade erhält man vielfach ein etwas bräunliches Produkt, in der Kälte dagegen ein hellgelbes, körniges Pulver. Über 100° Dunkelfärbung, gegen 180° Kontraktion, Schmelzpunkt 195°, der jedoch selten oder kaum erreicht wird, vielmehr findet man denselben meist zwischen 170° und 195°. Sehr leicht löslich mit roter Farbe, die durch Eisenchlorid in tief grün übergeht (Chinhydronbildung?), in Säuren, mit olivbrauner Farbe in Ätzalkalien und in Chloroform; leicht löslich in Alkoholen und Aceton, mäßig in Wasser, Essigester und Äther, schwer löslich in Benzol und Schwefelkohlenstoff, unlöslich in Petroläther. Die Base gibt die Thalleiochin-Reaktion, zeigt aber keine Fluoreszenz in salpetersaurer Lösung. Konzentrierte Schwefelsäure wird orangegelb bis orangerot gefärbt. Als Aminophenol ist die Base sehr unbeständig, besonders in feuchtem Zustande und in alkalischer Lösung.

2. Alkaloide der Strychnosarten.

In den Strychnosarten kommen hauptsächlich drei Alkaloide vor: das Strychnin, das Brucin und das Curarin. Am reichsten an Strychnin und Brucin ist die Brechnuß (Strychnos nux vomica) sowie die Ignatiusbohne, der Samen von Strychnos Ignatii. Die beiden Basen sind nur selten in allen Teilen derselben Pflanze vorhanden. Sie sind wenigstens teilweise an Apfelsäure resp. Kaffeegerbsäure gebunden.

Strychnin.

Es besitzt die von *Regnault* ermittelte Formel $C_{21}H_{22}N_2O_2$ und bildet trotz des Gehaltes an zwei Stickstoffatomen nur mit einem Äquivalent Säure beständige Salze.

In den Brechnüssen findet sich Strychnin an Igasursäure gebunden in Öltröpfchen gelöst vor, welche in dem Inhalt der Endospermzellen suspendiert sind und es zum Teil an Äther abgeben.[1] Seine Menge beträgt in den Brechnüssen von Madras 0,28—0,625%, in denen von Ceylon 1,52—1,80% (bei einem Gesamtalkaloidgehalt der letzteren von 4,24—5,34%, in dem Samen von *Strychnos Tienté* 1,47% in den St. Ignatiusbohnen nach *Pelletier* 1,5%, nach *Pettenkofer* 1,4% (bei einem Gesamtalkaloidgehalt von 2—3%). *Sandor*[2]) fand in den Brechnüssen 2,73—3,13%, in den St. Ignatiusbohnen 3,11—3,22% Alkaloide, davon in den Alkaloiden der ersteren 43,9—45,9%, in den letzteren 60,7 bis 62,8% Strychnin.

Zur *Darstellung des Strychnins im großen* dienen nur die Brechnüsse. *Coriol*[3]) kocht diese bis zum Erweichen mit Wasser, läßt sie dann mahlen, bringt die zerquetschten Massen zurück in das Wasser, preßt und macht noch eine zweite Abkochung davon. Es werden dann die Lösungen zum Sirup verdunstet und mit Weingeist vermischt, wobei die Alkaloide sowie etwas Fett in den letzteren übergehen. Die weingeistige Lösung wird abermals verdunstet, der Rückstand in Wasser aufgenommen und mit Kalkmilch gefällt. Der abgepreßte und getrocknete Niederschlag wird dann mit 85%igem Weingeist behandelt, welcher das Brucin und den Farbstoff löst und das Strychnin zurückläßt.

Merck[4]) kocht die Brechnüsse, um deren Zerkleinerung zu erleichtern, anhaltend mit schwefelsäurehaltigem Wasser, mahlt sie dann und preßt sie im feuchten Zustande, kocht die Masse nochmals mit Wasser, preßt abermals und fällt die vereinigten Flüssigkeiten mit Kalk. Der Niederschlag wird hierauf nach dem Verfahren von *Coriol* behandelt.

---

[1]) *Gerock* und *Skippari*, Arch. d. Pharm. Bd. **230**. S. 55 (1893).
[2]) *Sandor*, Chem. Zentralbl. Jg. **1897**. I. S. 475.
[3]) *Coriol*, Journ. f. Pharm. Bd. **11**. S. 492.
[4]) *Merck*, *Trommsdorffs* Journ. d. Pharm. Bd. **20**. S. 1.

Nach *Polenske* [1]) wird gegenwärtig das Strychnin in einer nordamerikanischen Fabrik in der Art gewonnen, daß die Brechnüsse in ganzer Form mit 3%iger Schwefelsäure anhaltend gekocht werden. Nach 3 Tagen sind dieselben vollkommen erweicht und geben einen klaren, tiefbraunen Auszug, der mit heißer Kalkmilch und etwas Ätznatron gefällt wird. Die Nüsse werden nochmals so behandelt, während ein dritter Auszug nicht mehr lohnt. Der Niederschlag enthält etwa 90% der Gesamtalkaloidausbeute; den Rest entzieht man der vom Niederschlag befreiten Flüssigkeit durch Petroleum. Aus dem Niederschlag selbst gewinnt man die Alkaloide durch drei- oder viermalige Extraktion mit Fuselöl, dem sie durch verdünnte Schwefelsäure entzogen werden, aus welcher Lösung dann durch weiteren Zusatz von Schwefelsäure das Strychninbisulfat gefällt wird, das durch Umkristallisieren vom Brucin vollkommen befreit und durch Kohle gereinigt, durch Ammoniak nun zersetzt wird.

Zur Trennung des Strychnins vom Brucin empfiehlt *Horsley* [2]) das verschiedene Verhalten derselben in essigsaurer Lösung in Kaliumdichromat. In der betreffenden Industrie dient jedoch außer dem Bisulfat zur Abscheidung des Brucins noch die leichte Löslichkeit des letzteren in Alkohol oder des Nitrats desselben in Wasser. Das aus beiden Salzen durch Ammoniak abgeschiedene Alkaloid wird alsdann durch Umkristallisieren aus heißem Alkohol in die im Handel gangbare Form gebracht.

Das Strychnin kristallisiert beim freiwilligen Verdunsten seiner alkoholischen Lösung in körnigen Kristallen. Unter Umständen bildet es auch lange, seidenglänzende Nadeln. Schmilzt nach den Angaben von *Beckurts* bei 265°.

Das Strychnin ist licht- und luftbeständig; linksdrehend, und zwar beträgt $[\alpha]_r$ in weingeistiger Lösung —132,07° bis —136,78°; weit schwächer ist $[\alpha]_r$ jedoch in den sauren Lösungen.

Bestimmung des Strychnins.

Nach Versuchen von *A. Azadian* [3]) liefert die Bestimmung der Strychnosalkaloide durch Fällung mit Silicowolframsäure sehr brauchbare Werte. Man arbeitet folgendermaßen: 10 *g* Strychnospulver werden in einem *Seiler*schen Extraktionsapparate mit einer Mischung aus 25 *g* Chloroform, 50 *g* Äther und 5 *g* Ammoniak 2—3 Stunden unter häufigem Schütteln durch 2—3stündige Mazeration extrahiert. Nach Abgießen der Lösung wiederholt man dieses noch 2—3mal. Die vereinigten Lösungen werden auf dem Wasserbade eingeengt, mit 10% Salpeter-

[1]) *Polenske,* Pharm. Ztg. Bd. 41. S. 177.
[2]) *Horsley,* Journ. f. prakt. Chem. Bd. 72. S. 314.
[3]) *A. Azadian,* Schweiz. Wochenschr. f. Chem. u. Pharm. Bd. 51. S. 761 (1913).

säure versetzt und in einem Schütteltrichter mit einer Mischung von 10 *cm*³ verdünnter Salpetersäure + 20 *cm*³ Wasser ausgeschüttelt. Nach Ablassen der sauren Lösung schüttelt man mit Wasser säurefrei, vereinigt die wässerigen Lösungen und dampft auf dem Wasserbade gelösten Äther + Chloroform fort. Nach dem Erkalten versetzt man mit 10 *cm*³ einer 5%igen Silicowolframsäurelösung + 10 *cm*³ 10%iger Salpetersäure, kocht eben auf, läßt 24 Stunden in der Kälte stehen und sammelt den Niederschlag auf einem aschenfreien Filter von 7 *cm* Durchmesser, wäscht mit Wasser säurefrei, trocknet und verascht. Gewicht des Niederschlags $WoO_3 . SiO_3 \times 0{,}4980 = g$ Alkaloid in der in Arbeit genommenen Menge Ausgangsmaterial. Die Methode ist für sämtliche Strychnospräparate anwendbar.

Die beste Methode zur Bestimmung von Strychnin in Gegenwart von Brucin beruht auf der Beobachtung, daß letzteres von Salpetersäure leicht zerstört wird, während Strychnin nicht angegriffen wird. Allerdings trifft dies nur mit der Einschränkung zu, daß Strychnin nur von kalter Salpetersäure nicht angegriffen wird, während bei Temperaturen um 40° herum schon merkbare Strychninverluste eintreten.[1])

Das Verfahren von *Ch. Simmonds*[2]) zur Bestimmung von Strychnin neben Chinin beruht darauf, daß aus saurer Lösung Strychnin mit Kaliumferrocyanid in geringem Überschuß gefällt wird, während Chinin erst bei einem größeren Überschuß des Reagenses ausfällt. Um etwa mit dem Strychnin zusammen ausgefälltes Chinin abzuscheiden, ist die Fällung mit dem erhaltenen Alkaloidgemisch zu wiederholen. Das Verfahren ist zur Untersuchung von *Eastons* Sirup, von dem 50 *cm*³ 0,5442 *g* Chinin und 0,0285 *g* Strychnin enthalten, ausgearbeitet worden, kann aber auch für andere Gemische beider Alkaloide benutzt werden. Man verfährt wie folgt: 50 *cm*³ des Sirups extrahiert man mit Chloroform und Äther nach Zusatz von Zitronensäure und Ammoniak. Die Alkaloide werden gewogen und in 50 *cm*³ 10%iger Schwefelsäure gelöst. Dann fügt man 5 *cm*³ 4%ige Lösung des Reagenses zu, filtriert nach einigen Stunden ab und wäscht 3mal mit je etwa 5 *cm*³ Schwefelsäure aus. Mit etwa 10 *cm*³ 10%igem Ammoniak und etwas Wasser spült man den Niederschlag in einen Scheidetrichter und extrahiert 3mal mit Chloroform, je 15, 10 und 5 *cm*³. Aus dieser Lösung schüttelt man die Alkaloide mit 50 *cm*³ 20%iger Schwefelsäure aus (3mal mit je 30, 10 und 10 *cm*³). Jetzt wiederholt man das Verfahren und verdunstet schließlich die erhaltene Lösung in Chloroform (gegen Schluß Zusatz von Alkohol, um Spritzen zu vermeiden) und wägt das Strychnin nach etwa 1stündigem Trocknen bei 100°.

---

[1]) *Dott*, Pharmac. Journ. [4]. Bd. **39**. S. 120 (1914).

[2]) *Ch. Simmonds*, Die Bestimmung von Strychnin in Gegenwart von Chinin. The Analyst. Vol. **39**. p. 71 (1914).

Abbau des Strychnins.

Der Abbau des atomreichen Moleküls ist mehrfach in Angriff genommen worden, sowohl durch Oxydation als durch Erhitzen mit Zinkstaub und durch Destillation mit Alkalien und alkalischen Erden. Indessen haben die dabei erlangten Resultate bis jetzt keinen sicheren Aufschluß gegeben, weder über die Art der Kohlenstoffverkettung, noch über die Rolle der Sauerstoff- und Stickstoffpaare des Moleküls. Nur die nächsten Umwandlungsprodukte des Strychnins sprechen dafür, daß das eine Stickstoffatom einem hydrierten Chinolin- oder Indolring angehört und seinen basischen Charakter durch Verbindung mit einer CO-Gruppe eingebüßt hat.

Das Strychnin ist eingehend von *J. Tafel* untersucht worden. Er studierte insbesondere die Einwirkung von Jodmethyl auf Strychnin und seine Derivate, die Reduktion des Strychnins und seiner Derivate und das Verhalten des Strychnins gegen Salpetersäure.[1]) Die Studien von *H. Leuchs* und seinen Schülern scheinen bemerkenswerte Aufschlüsse über die Konstitution von Strychnin und Brucin zu bringen.

Strychninonsäure[2]), $C_{21}H_{20}O_6N_2$, und Abbau des Strychninmoleküls mittelst derselben. *H. Leuchs* hat durch Oxydation mit Kaliumpermanganat in Acetonlösung aus Brucin und Strychnin in einer Ausbeute von 25% schön kristallisierte, einheitliche Säuren erhalten. Durch eine etwas schwächere Oxydation gelang es, aus dem Brucin daneben eine zweite Säure in einer Menge von 5% zu gewinnen; und auch beim Strychnin wurde das Auftreten (Menge 1%) einer analog zusammengesetzten zweiten Säure beobachtet, die in gleicher Weise mit größerer Ausbeute darzustellen bisher wegen technischer Schwierigkeiten nicht möglich war.

Die Formel der ersten Säure aus Brucin, die Brucinonsäure genannt wurde, ergab sich zu $C_{23}H_{24}O_8N_2$, die der Strychninonsäure aus Strychnin zu $C_{21}H_{20}O_6N_2$ und beide unterscheiden sich von der Formel des zugehörigen Alkaloids durch einen Mehrgehalt von O_4 und ein Minus von H_2. Die wasserfreie Brucinonsäure schmilzt bei 260°; die wasserfreie Strychninonsäure bei 259—261°.

Der eingetretene Sauerstoff ist dazu verwendet worden, zwei Carboxylgruppen zu bilden, vermutlich unter Sprengung einer Kohlenstoffdoppelbindung

$$\begin{matrix} \mathrm{H} & & \mathrm{H} \\ -\mathrm{C} & = & \mathrm{C}- \end{matrix}$$

Denn in den Säuren müssen zwei Carboxylgruppen vorhanden sein, die eine wird durch den basischen Stickstoff neutralisiert, während die

[1]) *J. Tafel,* Ann. d. Chem. Bd. **264**. S. 33; Bd. **268**. S. 229 (1892); Bd. **301**. S. 285 (1898).

[2]) *H. Leuchs,* Ber. d. Deutsch. chem. Ges. Bd. **41**. S. 1711 (1908); — *H. Leuchs* und *W. Schneider,* Ber. d. Deutsch. chem. Ges. Bd. **42**. S. 2494 (1909).

andere den stark sauren Charakter der Verbindung bedingt. Die Säuren geben deshalb auch zweierlei Ester: neutrale Monoester und basische Diester, welche mit Säuren Salze bilden.

Was den wegoxydierten Wasserstoff betrifft, so ist bei den Versuchsbedingungen wohl kaum eine andere Annahme zulässig, als die, daß eine

$$>C<^{H}_{OH} \text{— Gruppe}$$

in eine Ketogruppe umgewandelt worden ist. Man weiß durch die Untersuchungen von *J. Tafel*, daß im Brucin und Strychnin ein Sauerstoffatom in Form einer Säureamidgruppe $>$ N —CO, ferner im Brucin zwei Sauerstoffatome als Methoxyle vorhanden sind. Aber es bleibt noch ein Sauerstoffatom, dessen Funktion unbekannt ist und für das *Tafel* eine ätherartige Bindung als wahrscheinlich annahm. Dieses muß nach der Ansicht von *Leuchs* in Form einer sekundären Alkoholgruppe vorliegen und die durch Oxydation entstandenen Säuren müssen Ketosäuren sein, was auch die für sie gewählte Bezeichnung ausdrücken soll. Nun geben dieselben in der Tat mit Salzsäure und Alkohol Monoester, mit Semicarbazid das entsprechende Semicarbazon, mit Hydroxylamin das Oxim. Ferner liefert die Reduktion mit Natriumamalgam unter Anlagerung von zwei Atomen Wasserstoff Säuren, die Strychninol- bzw. Brucinolsäuren genannt werden und in denen sich ein alkoholisches Hydroxyl nachweisen ließ. Neben der Ketogruppe sind in der Strychninonsäure zwei Carboxylgruppen nachgewiesen und man kann ihre Formel in folgender Weise auflösen.

$$C_{17}H_{18}(:N.CO)(\vdots N)(CO_2H)_2CO.$$

Die Ketongruppe ist jedenfalls auch schon im Strychnin vorhanden.

S t r y c h n i n o l s ä u r e $C_{21}H_{22}O_6N_2$ wird durch Reduktion von Strychninonsäure mit Natriumamalgam erhalten und schmilzt bei 238°. Die Säure ist kaum löslich in Äther und Benzol.

Durch die Wirkung einer geringen Menge überschüssigen, verdünnten Alkalis zerfällt die Strychninolsäure schon in der Kälte in Glycolsäure und Strychninolon:

$$\underset{\text{Strychninolsäure}}{C_{21}H_{22}O_6N_2} + H_2O = \underset{\text{Glykolsäure}}{C_2H_4O_3} + \underset{\text{Strychninolon}}{C_{19}H_{18}O_3N_2} + H_2O.$$

S t r y c h n i n o l o n $C_{19}H_{18}O_3N_2$ schmilzt bei 228—231°, kristallisiert aus Wasser in farblosen, sechsseitigen Blättchen, aus Alkohol in glänzenden prismatischen Säulen und zeigt $[\alpha]^{20}_{D} = -112{,}4°$.

20 *g* feingepulvertes Strychnin werden in einer Stöpselflasche mit 800 *cm*³ Aceton übergossen und auf der Maschine geschüttelt. Dazu fügt man in 4 Portionen und in Zwischenräumen von 2 Stunden im ganzen 29 *g* gepulvertes Kaliumpermanganat. Wenn die Reaktion zu Ende ist, wird der Niederschlag von Braunstein, Kaliumsalzen und

unverändertem Strychnin abgesaugt und getrocknet. Die Acetonlösung enthält etwa 1*g* Strychnin. Der Niederschlag wird wieder in einer Pulverflasche nach Zufügen von Glasperlen mit Wasser zur Extraktion der Kaliumsalze durchgeschüttelt. Der abfiltrierte Manganschlamm enthält beträchtliche Mengen unveränderten Alkaloids, denn durch Extraktion mit Chloroform können daraus 4*g* isoliert werden. Eine weitere Menge (1 *g*) wird durch Ausschütteln der alkalischen Lösung erhalten.

Zur Gewinnung der sauren Oxydationsprodukte wird der alkalischen Lösung das Äquivalent verdünnte Salzsäure zugesetzt und das ausgeschiedene Öl sofort in Chloroform aufgenommen. Gewöhnlich bleibt nach wiederholtem Ausschütteln eine braune, unlösliche Schmiere in der Flüssigkeit suspendiert, die, wenn sie sich zusammenballte, und wenn die Extraktion nicht gleich vorgenommen worden war, noch beträchtliche Mengen der in Chloroform löslichen Säuren einschließt. Deshalb löst man sie praktisch nochmal in Natronlauge, säuert an und extrahiert wieder. Die vereinigten Chloroformauszüge werden verdampft, und es bleibt ein grünlich gefärbter, kristallinischer Rückstand, der aus heißem Wasser schön kristallisiert. Die ersten Teile der Lösung müssen noch mit Tierkohle behandelt werden, während aus den weiteren beim Abkühlen direkt farblose Prismen der Säure ausfallen. Ausbeute 3,7 *g*, das sind 15—18% des angewendeten Strychnins und unter Berücksichtigung der unveränderten Base mindestens 22—26%.

Auch hier läßt sich eine zweite Säure isolieren, allerdings nur in sehr geringer Menge. Diese zweite Säure aus Strychnin bleibt beim Auflösen der Säure I als ein in Wasser fast unlöslicher, feiner, an den Wänden des Kolbens hochkriechender Niederschlag zurück. Man muß deshalb die Menge kochenden Wassers zur Lösung der Säure I richtig wählen, die davon 160—170 Teile verlangt. Erhalten werden 0,15—0,2*g* der Säure II.

S t r y c h n i n o l s ä u r e.[1]) Man löst 3*g* Strychninonsäure in der berechneten Menge n.-Natronlauge, kühlt auf 0° ab und fügt abwechselnd unter Schütteln äquivalente Mengen von n.-Salzsäure und $2^1/_2$%igem Natriumamalgam zu, so daß die Flüssigkeit stets schwach sauer reagiert. Verwendet werden 15*g* Amalgam, die 2,2 Äquivalenten Wasserstoff entsprechen. Schließlich gibt man nach Entfernung des Quecksilbers die nötige Menge Salzsäure zu, um die Säure in Freiheit zu setzen. Sie kristallisiert rasch in einer Menge von 2,99*g* aus. Zweckmäßiger ist es, die Reduktion mit $2^1/_2$%igem Natriumamalgam so auszuführen, daß die in 5 Teilen Wasser aufgeschlämmte Säure bei 0° auf einmal mit der einem Äquivalent entsprechenden Menge Amalgam versetzt wird. Erst bei der zweiten Hälfte der Reaktion ist es dann nötig, jeweils äquivalente Mengen n.-Salzsäure zuzufügen.

---

[1]) *H. Leuchs* und *W. Schneider*, Ber. d. Deutsch. chem. Ges. Bd. 42. S. 2494 (1909). *Leuchs* und *Schwaebel*, ebenda. Bd. 47. S. 1552 (1914).

Die Ausfällung des Produktes wird mit wenig überschüssiger Essigsäure vorgenommen, nachdem man die schwach saure Lösung bis zum Verschwinden des Niederschlages erhitzt hat. Die Ausbeute ist fast quantitativ.

	Aussehen	Schmelzpunkt	Löslichkeit			
			kaum lösl.	zieml. leicht	leicht	
Strychninolsäure . .	aus heißem Wasser umkristallisiert, lange, prismatische, vorn zugespitzte Säulen	238°	Äther Benzol	Alkohol Aceton Essigester	Eisessig	In Chloroform u. Essigester in der Kälte meist leicht löslich, geht dann in eine schwerer lösliche Form über
Strychninolon	aus Alkohol glänzende prismatische Säulen	228—231° (korr. 236°) unter vorheriger Sinterung	Ligroin Äther	Benzol Aceton Essigester	Eisessig Chloroform	

S p a l t u n g d e r S t r y c h n i n o l s ä u r e i n G l y c o l s ä u r e u n d S t r y c h n i n o l o n. 6*g* kristallisierte Strychninolsäure werden in 50*cm*³ Wasser suspendiert. Dann gibt man n.-Natronlauge zu; wenn 13,3*cm*³ oder 1 Äquivalent zugefügt ist, geht die Säure völlig in Lösung. Bei weiterer Zugabe von 5,6*cm*³ färbt sich die Lösung gelb und beim Reiben mit dem Glasstab entsteht ein Niederschlag. Man läßt bei gewöhnlicher Temperatur über Nacht stehen und erhält nach dem Filtrieren 4,2*g* eines neutralen, schwach gelb gefärbten Körpers.

Die braun gefärbte Mutterlauge wird durch Zugabe der nötigen Menge n-Salzsäure, nämlich 5,2 *cm*³ neutralisiert, woraus hervorgeht, daß die Lösung noch 1 Äquivalent Säure enthält. Man dampft im Vakuum fast völlig ein und bekommt nach längerem Stehenlassen etwa 0,1*g* eines zweiten neutralen Produkts von anderem Schmelzpunkt und sonstigen Eigenschaften, das wegen seiner geringen Menge nicht näher untersucht wurde.

Zur Isolierung der entstandenen Säure versetzt man das Filtrat mit einem Äquivalent n.-Salzsäure und erhält dabei eine Abscheidung von 0,28*g* Dihydrostrychninonsäure, die vermutlich eine Beimischung des nicht völlig gereinigten Ausgangsmaterials bildet. Man dampft die abfiltrierte Lösung im Vakuum völlig ein, übergießt den Rückstand mit viel trockenem Äther und läßt unter öfterem Umschütteln längere Zeit stehen, damit der Äther aus dem Kochsalz die Säure herauslöst. Nach dem Verdampfen des Äthers bleiben wenige Tropfen eines Sirups, der anfängt zu kristallisieren. Man nimmt ihn aber sofort in Wasser

auf und verwandelt die Säure durch Kochen mit Zinkcarbonat in das Zinksalz. Dieses scheidet sich nach dem Konzentrieren der Lösung auf dem Wasserbad und Abkühlen in fast farblosen Prismen in einer Menge von 1,04 *g* ab, während die gefärbten Verunreinigungen in der Mutterlauge bleiben.

Nach der Analyse, Löslichkeit und Kristallform ist das Salz das der Glycolsäure. Seine Menge beträgt 64% der berechneten, da die Ausbeute am neutralen Spaltungsprodukt 4,2 *g* und somit fast quantitativ ist.

Strychninolon, $C_{19}H_{18}O_3N_2$. Das, wie oben beschrieben, isolierte Produkt wird zur Reinigung zweimal aus 30 Teilen absolutem Alkohol umkristallisiert und zeigt dann die in vorstehender Tabelle ausgeführten Eigenschaften.

Tetrahydrostrychnin.

H. Leuchs[1]) versuchte, die Abbaureaktionen auch mit solchen Substanzen vorzunehmen, in denen die Säureamidgruppe des Alkaloids charakteristisch verändert und zugleich gegen den Angriff der Reagenzien geschützt war. Ein geeigneter Körper hierzu schien das Tetrahydro-strychnin zu sein, das zuerst von *J. Tafel*[2]) neben überwiegenden Mengen Strychnidin bei der elektrolytischen Reduktion des Strychnins in schwefelsaurer Lösung erhalten wurde. Auf bequemere Weise ist es darzustellen durch katalytische Reduktion des Alkaloids mit Wasserstoff unter Druck bei Gegenwart von Palladium nach *A. Skita* und *H. H. Franck.*[3])

Das Tetrahydrostrychnin selbst der Oxydation zu unterwerfen, verbot sich aus verschiedenen Gründen. Seine geringe Löslichkeit in Aceton wie die Anwesenheit zweier basischer Stickstoffatome, die für das normale Oxydationsprodukt amphoteren Charakter erwarten ließ, waren Schwierigkeiten technischer Natur. Aber es bestand auch große Wahrscheinlichkeit, daß die CH_2 . OH-Gruppe wieder zum Carboxyl oxydiert werden würde.

Alle drei Bedenken fallen bei dem Diacetyl-Derivat fort, das man leicht durch Behandlung des Tetrahydro-strychnins mit Essigsäureanhydrid bei 100° darstellen kann. Es erweist sich als N, O-Diacetyl-tetrahydro-strychnin

$$C_{25}H_{30}O_4N_2 = (C_{20}H_{22}ON)\begin{cases} CH_2 . O_2CCH_3 \\ N . COCH_3 \end{cases}$$

5 *g* Tetrahydro-strychnin werden mit 25 cm^3 Essigsäureanhydrid und 1 *g* wasserfreien Natriumacetat drei Stunden auf dem Wasserbade erwärmt. Dann dampft man im Vakuum ein und nimmt den braunen

[1]) *H. Leuchs,* Ber. d. Deutsch. chem. Ges. Bd. 47. S. 536 (1914).
[2]) *J. Tafel,* Ann. d. Chem. Bd. 301. S. 302 (1898).
[3]) *A. Skita* und *H. H. Franck,* Ber. d. Deutsch. chem. Ges. Bd. 44. S. 2862 (1911).

Rückstand in Chloroform und einer Lösung von Kaliumbicarbonat auf. Man schüttelt noch zweimal mit Chloroform aus, trocknet dieses mit Natriumsulfat und entfernt es auf dem Wasserbade, am Ende unter Verwendung des Vakuums. Es bleibt ein brauner Sirup, der zwei- bis dreimal mit je 200 cm^3 um 90° siedendem Ligroin ausgekocht wird. Etwa $^1/_2 g$ dunkle Schmiere bleibt ungelöst, während sich aus dem Ligroin bei langsamem Abkühlen über einer geringen Menge amorpher Substanz farblose Tafeln abscheiden. Die erste Kristallisation von 2 *g* ist sehr rein, die durch Einengen gewonnenen, ebenfalls farblosen Kristalle (2,5 *g*) schmelzen weniger scharf. Ausbeute etwa 80% der Theorie.

Der Körper schmilzt bei 142—143°. Er ist in Wasser schwer, in allen organischen Mitteln spielend leicht löslich, ausgenommen in Petroläther und Ligroin, die ihn in der Kälte sehr wenig, in der Hitze ziemlich schwer bzw. ziemlich leicht aufnehmen. Er kristallisiert aus diesen Mitteln in vier- oder fünfseitigen Tafeln.

Die Diacetylverbindung geht, gelöst in Aceton, mit Kaliumpermanganat bei 0° in eine Anzahl saurer Oxydationsprodukte über, aus denen bisher nur die Diacetylhexahydrostrychninonsäure, $C_{25}H_{30}O_8N_2$, isoliert werden konnte.

Diacetyl-hexahydrostrychninonsäure, $C_{25}H_{30}O_8N_2$, Nadeln oder dünne Prismen aus heißem Essigester mit 1 Molekül Wasser sintert von 125° an und schmilzt unter Gasentwicklung gegen 140°; ziemlich schwer löslich in heißem Wasser, leicht in Chloroform, Aceton und Eisessig; es ist in getrocknetem Zustand hygroskopisch.

Das N, O-Diacetyltetrahydrostrychnin läßt sich durch Verseifung in alkoholischer Lösung mit $1^1/_2$ Molekül Alkali in die Monoacetylverbindung überführen, welche zweifellos das N-Monoacetyl-tetrahydrostrychnin,

$$C_{23}H_{28}O_3N_2 = (C_{20}H_{22}ON\langle{}^{CH_2OH}_{N.COCH_3}\text{, ist.}$$

0,85 *g* Diacetyltetrahydrostrychnin ($^2/_{1000}$ Molekül) werden in 10 cm^3 Alkohol gelöst und mit 3 cm^3 n-Lauge ($^3/_{1000}$ Molekül) versetzt. Die klare Lösung wird auf dem Wasserbad eingedampft, der Rückstand in Wasser aufgenommen und einige Male mit Chloroform ausgeschüttelt. Die Rücktitration der wässerigen Schicht ergab 1 cm^3 unverbrauchtes Alkali. Das Chloroform hinterläßt einen schwach gefärbten Sirup, der, mit wenig Aceton angerieben, 0,5 *g* farblose, massivprismatische Kristalle liefert. Das Filtrat gab eingeengt noch 0,2 *g* des gleichen Körpers.

Das Derivat sintert stark um 160° oder wird auch unter Aufschäumen völlig flüssig, erstarrt wieder und schmilzt abermals bei 197 bis 199°.

Es ist in Chloroform, Eisessig, Methyl- und Äthylalkohol sehr leicht löslich, ziemlich leicht in warmem Aceton, Benzol, Essigester, schwer in Äther. Auch heißes Wasser nimmt es nicht unbeträchtlich auf.

Brucin.

Das Brucin findet sich, wie vorstehend erwähnt, häufig gemeinsam mit dem Strychnin im Holz und in den Samen verschiedener Strychnosarten und hat die Formel $C_{23} H_{26} N_2 O_4$.

Die physiologische Wirkung des Brucins entspricht — jedoch in gemilderter Form — derjenigen des Strychnins. Es ist daher auch weniger giftig als dieses. Das Brucin ist ebenfalls wie das Strychnin eine einsäuerige, tertiäre Base. Das gemeinschaftliche Vorkommen von Strychnin und Brucin und ihre gemeinschaftliche Eigentümlichkeit, trotz des Gehaltes an zwei Stickstoffatomen nur mit e i n e m Äquivalent Säure beständige Salze zu bilden, führten sehr frühzeitig zu der Vermutung, daß die beiden Alkaloide nahe verwandte chemische Individuen seien.

Tatsächlich lassen die gesamten Reaktionen des Brucins die Annahme wohl zu, daß dasselbe Dimethoxylstrychnin sei, beweisen dieselbe aber keineswegs. Der bündigste Beweis für diese Auffassung wäre das Gelingen der Überführung von Strychnin in Brucin oder umgekehrt.

Um Brucin darzustellen, werden nach *Shenstone*[2]) die zerkleinerten Samen von *Nux vomica* mit Alkohol erschöpft, der alkoholische Auszug wird mit $^1/_6$ Wasser versetzt und der Alkohol abdestilliert. Zum Rückstand fügt man Wasser und verdünnte Schwefelsäure und fällt die filtrierte saure Lösung mit Soda. Der Niederschlag wird in Chloroform gelöst, die Lösung mit verdünnter Schwefelsäure geschüttelt und die saure Flüssigkeit mit Ammoniakdämpfen in der Kälte behandelt; im Filtrat von dem genannten Niederschlag sind noch Alkaloide vorhanden, die durch Schütteln mit Chloroform ausgezogen werden. Das gefällte Alkaloid wird mit wässerigem Alkohol behandelt und das aus dem Alkohol umkristallisierte Brucin mit soviel verdünnter Schwefelsäure behandelt, daß die Lösung noch deutlich alkalisch bleibt. Nun wird durch Kaliumjodid das Brucin gefällt, der Niederschlag wiederholt aus Alkohol umkristallisiert und dann mit Soda und Chloroform behandelt. Aus dem Chloroform führt man das Brucin in verdünnte Säure über und fällt es dann mit Ammoniak.

Brucin kristallisiert in wasserhellen, monoklinen Prismen oder in glänzenden Blättchen und enthält, aus Wasser kristallisiert, ent-

[1]) *Shenstone*, Journ. Chem. Soc. Vol. 39. p. 453 (1881).

weder 4 oder 2 Moleküle Kristallwasser, aus Alkohol kommt es mit der letztgenannten Wassermenge heraus. Es schmilzt wenig über 100° in seinem Kristallwasser, während die wasserfreie Verbindung den Schmelzpunkt 178° zeigt. Die Base ist linksdrehend; ihre Chloroformlösung zeigt, je nach der Konzentration, die Drehung $[\alpha]_D = -119$ bis 127°. Sie ist in Wasser und Alkohol leichter löslich als Strychnin und bleibt deshalb in den Mutterlaugen der Strychnindarstellung.

Das beste Reagens zum mikrochemischen Nachweis von Brucin neben Strychnin in Lösungstropfen ist Pikrolonsäure.[1]) Sie gibt mit Strychnin kleine, schlanke, doppelbrechende Nadeln, die sich zu schwach gelblich gefärbten, zierlich dentritisch verzweigten Gebilden auswachsen. Schwaches Erwärmen verändert die Kristallform nicht. Brucin gibt unter gleichen Umständen einen flockigen Niederschlag, der bei gelindem Erwärmen in stark polarisierende, zu Rosetten oder Sternen vereinigte, rhombische oder deltoidähnliche Kristalle übergeht. Die Reaktion ist so scharf, daß der Nachweis beider Alkaloide in minimalen Spuren der gepulverten Droge oder im Abdampfungsrückstand von flüssigen Strychnospräparaten gelingt.

Zur Trennung des Strychnins vom Brucin kann man die essigsaure Lösung der beiden Basen mit Kaliumchromat versetzen, wodurch zuerst nur Strychninchromat ausfällt. Oder man verdampft die essigsaure Lösung der beiden Basen im Wasserbad, wobei Strychninacetat alle Essigsäure verliert. Durch Übergießen mit Wasser wird aus dem Rückstand nur Brucinacetat ausgezogen.[2])

Die Trennung des Brucins vom Strychnin.[3]) Wenn Salpetersäure unter geeigneten Bedingungen auf ein Gemisch von Strychnin und Brucin einwirkt, wird das Brucin in nicht basische, stark gefärbte Substanzen zersetzt, während Strychnin unverändert bleibt. Auf diese Weise können beide Alkaloide voneinander getrennt werden. Reine salpetrige Säure scheint ohne Einwirkung auf Brucin zu sein, bei Gegenwart von Salpetersäure beschleunigt sie dagegen dessen Oxydation. Für die Bestimmung des Strychnins ergibt sich folgendes: Auf eine Gesamtmenge von 0,4 *g* Alkaloid soll die einwirkende Lösung wenigstens 7% Salpetersäure enthalten. Die Reaktion muß nach 10 Minuten unterbrochen werden. Die Temperatur soll 25° nicht übersteigen. Zum Ausfällen des Strychnins wird zweckmäßig Natronlauge oder Kalilauge benutzt. Die Salpetersäure soll als Säure von der Dichte 1,42 zugesetzt werden. Bei Anwendung verdünnterer Säure fügt man eine Spur Nitrit bei.

---

[1]) *R. Wasicky,* Zeitschr. Allg. Österr. Apoth.-Ver. Bd. 52. S. 35, 41, 53, 67 (1914).

[2]) *Flückiger,* Jahresber. Jg. 1875. S. 983; vgl. auch *Dunstan* und *Short,* ebenda. Jg. 1883. S. 1615.

[3]) *Reynolds* and *Sutcliffe,* Journ. Soc. Chem. Ind. Vol. 25. p. 512 (1906); *Farr* und *Wright,* Pharm. Journ. [4.] Bd. 23. S. 83 (1906).

Colorimetrische Bestimmungen des Brucins im Gemenge mit Strychnin.[1])

Die meisten der bekannten Brucinfarbreaktionen eignen sich bei Gegenwart von Strychnin nicht zur quantitativen Bestimmung des Brucins auf colorimetrischem Wege; entweder liefern sie keine vergleichbaren Färbungsintensitäten, oder das Reagens ist nicht indifferent gegenüber Strychnin, indem letzteres auch Färbungen gibt.

Die Salpetersäurereaktion hat *Dowzard*[2]) zur colorimetrischen Bestimmung des Brucins vorgeschlagen. Er läßt auf das in 2%iger Schwefelsäure gelöste Alkaloidgemisch ein abgemessenes Volumen konzentrierter Salpetersäure (spezifisches Gewicht 1,4) einwirken.

Diese Reaktion hat den Nachteil, daß die ursprünglich rotgelbe Färbung je nach der Konzentration der Alkaloidlösung mit verschiedener Geschwindigkeit an Intensität abnimmt, außerdem daß die konzentrierte Salpetersäure schon nach einigen Minuten auf Strychnin unter Gelbfärbung einwirkt. Bei Verwendung von verdünnter wässeriger Salpetersäure verliert die Reaktion an Empfindlichkeit und gibt keine gut vergleichbaren Färbungen,

Mit einigen Abänderungen liefert jedoch die Salpetersäurereaktion recht brauchbare Resultate. Man verwendet als Reagens ein Salpeter-Schwefelsäuregemisch von gleichen Volumina konzentrierter Salpetersäure (spezifisches Gewicht 1,4) und 20%iger Schwefelsäure und fügt nach Ausführung dieser Reaktion noch eine geringe Menge konzentrierter Kaliumchloratlösung hinzu. Die dabei auftretende rotgelbe Färbung nimmt in gleichartigen Lösungen beim Stehen in vollkommenem Parallelismus an absoluter Intensität zu und eignet sich bei Einhaltung der gegebenen Vorschrift gut zum Farbenvergleich. Es lassen sich noch 0,1 *mg* Brucin in 50 cm^3 Lösung erkennen.

Zur Untersuchung benötigt man:

1. Eine Normalbrucinlösung, enthaltend 0,1 *g* wasserfreies Brucin in 100 cm^3 1%iger chemisch reiner Schwefelsäure;

2. eine Strychninlösung, enthaltend 0,5 *g* Strychnin in 100 cm^3 1%iger Schwefelsäure;

3. das Salpetersäurereagens: 1 Volum Salpetersäure (spezifisches Gewicht 1,4) + 1 Volum Schwefelsäure von 20 Gewichtsprozenten;

4. eine gesättigte wässerige Kaliumchloratlösung.

Zur Analyse löst man einerseits 0,1 *g* des zu untersuchenden reinen Alkaloidgemisches in 20 cm^3 1%iger Schwefelsäure durch Erwärmen, spült die Lösung mit 1%iger Schwefelsäure in einen Meß-

[1]) *A. Wöber*, Mitteil. aus der k. k. Pflanzenschutzstation, Wien. Zeitschr. f. angew. Chem. Bd. 31. S. 124 (1914).

[2]) *Dowzard*, Proc. Chem. Soc. Vol. 18. p. 220 (1902); — *Dott*, Pharmaceut. Journ. [4.] Bd. 35. S. 144 (1912).

zylinder und füllt mit Schwefelsäure von gleichem Gehalte auf 30 *cm*³ auf. Andererseits mißt man in einem zweiten Zylinder 20 *cm*³ der Strychninlösung [2] (= 0,1 *g* Strychnin), läßt ein genau abgemessenes Volumen der Normalbrucinlösung [1] hinzufließen (die zum Vergleich nötige Menge wird am besten durch eine Vorprobe beiläufig bestimmt) und füllt mit 1%iger Schwefelsäure auf 30 *cm*³ auf.

In jede der beiden kalten Lösungen läßt man gleichzeitig 10 *cm*³ des Salpetersäurereagenses [3] (in 2 Eprouvetten abgemessen) einfließen, verrührt, läßt 1 Minute stehen und fügt hernach gleichzeitig in jede der Mischung 2 *cm*³ der Kaliumchloratlösung [4] (in 2 Eprouvetten abgemessen) hinzu, rührt gut durch und füllt je nach der Farbenintensität auf 50 oder 100 *cm*³ mit Wasser auf.

Nach dem Verrühren bis zur homogenen Farbenverteilung führt man die Lösungen sogleich in die Röhren eines Colorimeters über, oder in Ermanglung dessen in die Vergleichszylinder aus weißem Glas und macht sofort durch Abfließenlassen oder Abgießen eines Teiles der Flüssigkeit aus dem einen oder anderen Zylinder den Farbenton der beiden Lösungen völlig gleich. Bei Verwendung von gewöhnlichen Zylindern ist es vorteilhaft, Seiten- und Grundfläche derselben zur Abblendung des Lichtes mit schwarzem Papier zu umhüllen und durch einen an der Grundfläche des Papiers angebrachten runden Ausschnitt die Färbung der Lösungen gegen eine weiße Fläche zu betrachten. In bekannter Weise schließt man aus dem Brucingehalt der verwendeten Normallösung auf den der zu untersuchenden Lösung.

Diese Reaktion mit Salpetersäure und Kaliumchlorat ist etwas empfindlicher als die nach *Dowzard;* es lassen sich noch 0,1 *mg* Brucin in 50 *cm*³ Lösung erkennen. In der Vergleichslösung muß wie angegeben Strychnin zugegen sein, da dieses ziemlich unabhängig von der Konzentration die Reaktion beeinflußt. Die Reagenzien zeigen in der Kälte erst nach längerem Stehen eine Einwirkung auf Strychnin, und man bekommt nach der Methode, wenn die Vergleichung sofort vorgenommen wird, recht gute Resultate.

Falls Salze des Strychnins und Brucins zur Untersuchung vorliegen, so werden die Basen durch Alkalisieren der Lösung und Ausschütteln mit Chloroform gewonnen. Mit 0,1 *g* des Abdampfrückstandes der Chloroformlösung nimmt man die Untersuchung vor.

Abbaureaktionen.

Das Brucin enthält zwei Methoxylgruppen, was durch die *Zeisel*sche Methode der Methoxylbestimmung erwiesen wurde. *Shenstone* konnte durch Einwirkung von konzentrierter Salzsäure auf Brucin Chlormethyl abspalten, während Strychnin bei gleicher Behandlung kein Chlormethyl lieferte. Es wird daraus geschlossen, daß Brucin nichts anderes als ein Dimethoxylstrychnin ist.

Bei der Behandlung mit alkoholischem Ätznatron geht Brucin analog wie das Strychnin in Strychninsäure, in Brucinsäure[1]) über, Schmelzpunkt 245°.

$$[C_{20}H_{20}(OCH_3)_2O] \overset{N}{\underset{N}{\lessgtr}} CO \longrightarrow [C_{20}H_{20}(OCH_3)_2O] \overset{N}{\underset{NH}{\lessgtr}} COOH$$

Brucin Brucinsäure

Brucinonsäure, $C_{23}H_{24}O_8N_2$, entsteht als Hauptprodukt bei der Oxydation des Brucins in Acetonlösung mit Kaliumpermanganat bei einer Temperatur von 0°.

Die Brucinonsäure unterscheidet sich vom Brucin durch einen Mehrgehalt von O_4 und einen Mindergehalt von H_2, und zwar enthält sie 2 Carboxylgruppen; die eine wird durch den basischen Stickstoff neutralisiert, während die andere den stark sauren Charakter der Säure bedingt. Sie bildet deshalb auch zweierlei Ester. Ferner hat sie Ketocharakter, denn sie bildet ein Oxim und ein Semicarbazon.

Durch Reduktion mit Natriumamalgam in schwach saurer Lösung wird sie in die um 2 Wasserstoffatome reichere Brucinolsäure übergeführt, eine Alkoholsäure, die als solche mit Acetylchlorid in Eisessig ein Monoacetylderivat liefert. Demnach kann man die Formel der Brucinonsäure auflösen in

$$C_{17}H_{16}(:N.CO)(OCH_3)_2(COOH)_2(CO)(:N).$$

Durch den Nachweis einer Ketongruppe im Oxydationsprodukt des Brucins ($C_{23}H_{26}O_4N_2$) ist auch die noch unbekannte Funktion des vierten Sauerstoffatoms in diesem selbst ziemlich aufgeklärt. Es ist sehr wahrscheinlich, daß es gleichfalls als Ketonsauerstoff vorhanden ist.

Die Burcinonsäure braucht zur Lösung fast genau 1 Äquivalent $^1/_{10}$-n-Natronlauge und läßt sich als einbasische Säure titrieren. Diese alkalische Lösung gibt mit Kupfersulfat, Eisenchlorid, Silbernitrat und Bleiacetat, nicht aber mit Barium- und Quecksilberchlorid Niederschläge, von denen das Bleisalz aus heißem Wasser in kleinen, glänzenden, farblosen Prismen kristallisiert.

Dihydrobrucinonsäure, $C_{23}H_{26}O_8N_2$, entsteht neben Brucinonsäure bei der Oxydation von Brucin mit Kaliumpermanganat, in besserer Ausbeute noch, wenn man bei dieser Oxydation eine verringerte Menge Permanganat verwendet.

Darstellung der Dihydro-brucinon- und Brucinonsäure.[2])

100 *g* getrocknetes Brucin werden in $2^1/_2$ *l* wasserfreiem, reinem Aceton unter gelindem Erwärmen gelöst. Die Flüssigkeit wird in einer

[1]) *Moufang* und *Tafel*, Ann. d. Chem. Bd. 304. S. 38 (1898).

[2]) *H. Leuchs* und *J. F. Brewster*, Ber. d. Deutsch. chem. Ges. Bd. 45. S. 201 (1912).

Eis-Kochsalz-Mischung möglichst stark, auf etwa —15° bis —18°, abgekühlt und im Laufe von 3—4 Stunden unter fortwährendem Turbinieren mit 135 *g* Kaliumpermanganat (10%) in 3 Portionen versetzt. Die zuletzt eingetragene Menge Permanganat wird in ungefähr 4 Stunden völlig verbraucht, wenn man die Lösung ganz allmählich auf 0° sich erwärmen läßt. Man kann dann entweder über Nacht stehen lassen oder den Manganschlamm sofort abfiltrieren, mit Aceton nachwaschen und einigermaßen trocken saugen. Den isolierten Niederschlag muß man aber alsbald weiter verarbeiten. Man trägt ihn in eine eiskalte Lösung von schwefliger Säure in $^3/_4$—1 *l* Wasser ein und leitet weiter Schwefeldioxyd in die gekühlte Flüssigkeit, bis der Braunstein völlig verschwunden ist. Die Lösung muß überschüssige schweflige Säure enthalten, damit sich kein Mangansulfit abscheidet. Stets erhält man jedoch eine Kristallisation von Kaliumdithionat.

Man dekantiert die Hauptmenge der Lösung von diesem, den Rest filtriert man auf der Nutsche und wäscht mit kaltem Wasser nach.

Da der Dithionat-Niederschlag häufig mehr oder weniger Dihydrobrucinonsäure enthält, nimmt man ihn in 200—300 cm^3 warmen Wasser auf und saugt das eventuell ungelöst bleibende leichte Pulver der Dihydrosäure in der Wärme ab. Die dekantierte und filtrierte erste Lösung wird mit etwa 400 cm^3 Chloroform ausgeschüttelt, dann noch zweimal mit je 200 cm^3. Man läßt dieses schnell ab, da sich sonst infolge Auftretens eines feinen Niederschlages eine lästige Emulsion bildet.

Die Chloroformauszüge bleiben über Nacht im Scheidetrichter stehen, dann lassen sie sich von der wässerigen Schicht und durch Filtration durch eine geräumige Nutsche vom Niederschlag trennen. Die Verbindung der Saugflasche mit der Vakuumpumpe wird nach Erzeugung des Unterdrucks abgesperrt, damit das Verdunsten des Chloroforms vermieden wird. Der mit Chloroform nachgewaschene Niederschlag besteht im wesentlichen aus Dihydro-brucinonsäure.

Zur Reinigung löst man sie in Wasser und Ammoniak, macht mit Essigsäure schwach sauer, filtriert von Manganoxyden ab und bringt sie durch weiteren Zusatz von Essigsäure wieder zur Abscheidung.

Der filtierte Chloroformauszug wird ohne weiteres auf dem Wasserbade im Abzug völlig eingedampft, den zurückbleibenden, braungelben Sirup nimmt man in 300—500 cm^3 heißem Wasser auf und versetzt die Mischung noch in der Hitze unter Umschütteln mit dem halben Volumen Essigester. Beim Abkühlen und Reiben erfolgt alsbald die Abscheidung farbloser Kristalle der B r u c i n o n s ä u r e, die nach mehrstündigem Stehen in Eis abfiltriert, mit kaltem Wasser und Essigester nachgewaschen und über Schwefelsäure getrocknet werden. Nach mehrstündigem Stehen des Filtrates bei 0° scheiden sich noch 1—3 *g* der Brucinonsäure ab.

Die Gesamtausbeute an Brucinonsäure, die noch etwas Dihydrosäure enthält, beträgt 25—29*g*; die an Dihydro-brucinonsäure 5—7*g*.

Die Dihydrobrucinonsäure färbt sich beim Erhitzen gegen 300° gelb und schmilzt gegen 315° u. Z. Die Brucinonsäure schmilzt bei 175°.

Brucinolsäure[1]) $C_{23}H_{26}O_8N_2$ entsteht aus der Brucinonsäure durch Reduktion mit Natriumamalgam in schwach saurer Lösung. Ist isomer mit der Dihydrobrucinsäure.

2*g* kristallisierte reine Brucinonsäure löst man in 20*cm*³ Wasser und 4*cm*³ n-Natronlauge, kühlt auf 0° ab und gibt abwechselnd abgemessene Mengen n-Salzsäure und 2½%iges Natriumamalgam zu, so daß die Flüssigkeit stets schwach sauer reagiert. Beim Schütteln wird das Amalgam sehr rasch verbraucht und das entstehende Natriumhydrooxyd löst immer wieder die teilweise ausgefällte Säure. Im ganzen werden verwendet 8,4*g* Amalgam (statt 7,6) und 10*cm*³ n-Salzsäure. Nach Zugabe des Säureäquivalentes wird mit Chloroform extrahiert und dieses nach dem Trocknen konzentriert. Dabei scheiden sich 1,3*g* kristallisierte Säure vom Schmelzpunkt 245° ab. Die Mutterlauge (20*cm*³) lieferte noch 0,2*g*.

Einer zweiten Vorschrift[2]) gemäß führt man die Reaktion nach obiger Vorschrift aus, nur läßt man das Amalgam auf die in Wasser suspendierte nicht gelöste Säure einwirken, so daß es erst während der zweiten Hälfte der Operation des fortwährenden Zusatzes von Salzsäure bedarf. Die schließlich angesäuerte Lösung wird mit Chloroform extrahiert, das nach dem Abfiltrieren von einer geringen Menge ausgefallener Dihydrobrucinonsäure teilweise verdampft wird. Dabei kristallisieren gegen 80% der angewendeten Menge an Brucinolsäure vom richtigen Schmelzpunkt 245° aus.

Brucinolon[1]) $C_{21}H_{22}O_5N_2$ entsteht durch Lösen der Brucinolsäure in 1,5 Mol.-Gew. normaler Natronlauge neben Glycolsäure:

$$\underset{\text{Brucinolsäure}}{C_{23}H_{26}O_8N_2} + H_2O = \underset{\text{Glykolsäure}}{C_2H_4O_3} + \underset{\text{Brucinolon}}{C_{21}H_{22}O_5N_2} + H_2O$$

Es ist die erste verfolgbare Aufspaltung des im Brucin enthaltenen Atomgerüstes. Den Verlauf der Reaktion kann man sich so vorstellen, daß der Rest $>N.CH_2.CO_2H$ unter Wasseranlagerung zerfällt, und daß sich Glycolsäure bildet, während gleichzeitig der tertiäre Stickstoff in sekundären übergeht, und dieser mit dem im ursprünglichen Molekül noch vorhandenen zweiten Carboxyl unter Wasserabspaltung einen neuen, piperidonartigen Ring schließt.

---

[1]) *H. Leuchs* und *L. E. Weber*, Ber. d. Deutsch. chem. Ges. Bd. 42. S. 774 (1909).

[2]) *H. Leuchs* und *J. F. Brewster*, Ber. d. Deutsch. chem. Ges. Bd. 45. S. 201, 218 (1912).

10*g* Brucinolsäuren werden gelöst in 33,7 cm^3 ($1^1/_2$ Äquivalent) n-Natronlauge. Die Lösung ist im ersten Moment farblos, wird aber sofort hellgelb. Man läßt sie bei gewöhnlicher Temperatur über Nacht stehen, dann filtriert man den gelben kristallinischen Niederschlag ab, dessen Ausscheidung schon nach kurzer Zeit begonnen hat. Aus Eisessig umkristallisiert bildet das Brucinolon prismatische Säulen vom Schmelzpunkt 282°.

Abbau des Brucins zu einer Curbin genannten Base.[1])

H. Leuchs und *J. F. Brewster*[2]) stellten aus Acetyl-brucinolon, $C_{23}H_{24}O_6N_2$, durch Permanganat-Oxydation die Acetyl-brucinolonsäure, $C_{23}H_{24}O_9N_2$ dar, ferner einen neutralen Körper, $C_{22}H_{24}O_7N_2$, der aus dieser Säure durch Abspaltung von einem Molekül Kohlendioxyd entstanden war.

Nach den sich dabei abspielenden chemischen Vorgängen müßte die neue Säure, die durch Aufnahme von 3 Atomen Sauerstoff gebildet wird, eine Ketosäure sein, wofür auch der positive Ausfall der Eisenchlorid-Reaktion spricht. Es fragte sich nun, ob die Anwesenheit der Ketogruppe in einer Beziehung zu der leichten Abspaltbarkeit von einem Molekül Kohlendioxyd stände, die bei der Säure zu beobachten ist.

Die Annahme, daß sich das Carboxyl in β-Stellung zu einer der vorhandenen Säureamid-Gruppen befand, daß also folgendes amidartige Derivat der Malonsäure

$$\begin{matrix} R^1 \\ R^2 \end{matrix}\!\!> \underset{H}{N} - \vdots \underset{OH}{CO} . CH - CO_2H$$

vorlag, ließ sich experimentell leicht bestätigen. *Leuchs* und *Peirce* erhielten aus Acetyl-brucinolonsäure durch Erhitzen mit konzentrierter Salzsäure im Wasserbad eine reichliche Menge Malonsäure, sowie daneben das Hydrochlorid einer sekundären Base $C_{18}H_{20}O_5N_2$, die als Curbin bezeichnet wird. Ihre Formel unterscheidet sich von der des Ausgangsmaterials durch den Mindergehalt eines Malonsäure- und eines Essigsäure-Restes, da zugleich auch die Abspaltung des am alkoholischen Sauerstoffatom haftenden Restes durch Verseifung stattfindet.

Danach mußte in dem oben erwähnten neutralen Körper $C_{22}H_{24}O_7N_2$ folgende Gruppierung vorhanden sein

$$R_1 R_2 > N - CO - CH_3,$$

und er sollte, mit Salzsäure behandelt, die gleiche Base wie die Acetyl-brucinolonsäure liefern, mit dem einzigen Unterschied, daß aus ihm zwei Moleküle Essigsäure abgespalten werden mußten.

---

1) *H. Leuchs* und *G. Peirce*, Ber. d. Deutsch. chem. Ges. Bd. 45. S. 2653 (1912).
2) *H. Leuchs* und *J. F. Brewster*, Ber. d. Deutsch. chem. Ges. Bd. 45. S. 205 (1912).

Der Versuch hat auch diese Folgerung bestätigt, so daß folgende Formeln den treffenden Ausdruck dieser ganzen Reaktion bilden:

$$C_{11}H_{11}\left\{\begin{array}{l} =(O\,CH_3)_2 \\ =N \\ \quad | \\ -CO \\ =N-CO-CH_2 \\ \equiv C \\ \quad\quad > C = CH \\ \equiv C \\ =CH(O_2\,C\,CH_3) \end{array}\right. + 3\,O \longrightarrow C_{11}H_{11}\left\{\begin{array}{l} =(O\,CH_3)_2 \\ =N \\ \quad | \\ -CO \\ =N-CO-CH_2-CO_2H \\ \equiv C \\ \quad\quad > CO \\ \equiv C \\ =CH(O_2\,CCH_3) \end{array}\right.$$

Acetyl-brucinolon — Acetyl-brucinolonsäure

$$\downarrow H\,Cl$$

$$\xrightarrow{-CO_2} C_{11}H_{11}\left\{\begin{array}{l} =(O\,CH_3)_2 \\ =N \\ \quad | \\ -CO \\ =N.CO.CH_3 \\ \equiv C \\ \quad\quad > CO \\ \equiv C \\ =CH(O_2\,C\,CH_3) \end{array}\right. \xrightarrow{H\,Cl} C_{11}H_{11}\left\{\begin{array}{l} =(O\,CH_3)_2 \\ =N \\ \quad | \\ -CO \\ =NH \\ \equiv C \\ \quad\quad > CO \\ \equiv C \\ =CH(OH) \end{array}\right.$$

Körper $C_{22}H_{24}O_7N_2$ — Curbin

Nach diesen Beziehungen ist die Acetyl-brucinolonsäure als Malon-acetyl-curbidsäure, der neutrale Körper als Di-acetyl-curbin zu bezeichnen.

Bei der Salzsäure-Spaltung der Acetyl-brucinolonsäure bildet sich stets eine geringe Menge Oxalsäure. Vielleicht entspricht ihr als zweites Spaltstück ein anderes salzsaures Salz, das aus der Mutterlauge vom Curbin-hydrochlorid isoliert werden konnte.

Spaltung der Acetyl-brucinolonsäure $C_{23}H_{24}O_9N_2$ in Essigsäure, das Hydrochlorid einer Base $C_{18}H_{20}O_5N_2$ und Malonsäure.

3*g* Säure werden mit 15*cm*³ konzentrierter Salzsäure (spezifisches Gewicht 1,19) 45 Minuten im Wasserbad erhitzt. Die Substanz löst sich sehr bald auf, und gegen Ende erscheinen an ihrer Stelle feine Nadeln, die nach dem Kühlen im Eis-Kochsalz-Gemisch abgesaugt, mit wenig verdünnter kalter Salzsäure nachgewaschen und im Exsikkator getrocknet werden. Die Ausbeute an dieser Substanz (Hydrochlorid I), einem salzsauren Salz, beträgt 1,1—1,3*g*.

Das Filtrat wird in einer Kristallisierschale über Schwefelsäure und Kali völlig zur Trockene eingedunstet. Der amorphe, dunkle Rückstand wird so lange mit kaltem, absolutem Äther extrahiert, als dieser

noch etwas aufnimmt. Man verdampft die ätherische Lösung auf dem Wasserbade und erhält einen fast völlig kristallisierten Rückstand, dessen Menge 0,30 *g* war (Theorie 0,66 *g*). Er ist in Wasser und Äther sehr leicht löslich, gibt nicht die Brucin-Reaktion; mit Chlorkalzium entsteht eine geringe, kristallinische Fällung. Durch Umkristallisieren aus 1 cm^3 Essigester erhält man 0,15 *g*, die mit Chlorkalzium- und Natriumacetat-Lösung versetzt, eine klare Flüssigkeit liefern. Sie schmelzen ebenso wie eine Vergleichsprobe von reiner Malonsäure, rasch erhitzt, bei 133—134° und zerfallen bei höherer Temperatur ohne Hinterlassung eines Rückstandes in Essigsäure und Kohlendioxyd.

Das Essigester-Filtrat wird eingedampft und im Bad unter vermindertem Druck auf 100—150° erhitzt. Es wird ein Sublimat von farblosen Kristallen erhalten (etwa 0,01 g), die auf Ton abgepreßt, bei 101° schmelzen, bei weiter erhöhter Temperatur in breiten Nadeln sublimieren, stark sauer schmecken und mit Chlorkalziumlösung einen kristallinischen Niederschlag geben. Diese Eigenschaften sind charakteristisch für Oxalsäure.

Der von den ätherlöslichen Säuren befreite amorphe Rückstand liefert, in 20 cm^3 Wasser aufgenommen, nach längerem Stehen bei 0,003 *g* ein zweites, in spitzen Blättchen sich abscheidendes salzsaures Salz, von dem durch Konzentrieren eine weitere Kristallisation (0,03 *g*), die jedoch mit dem Hydrochlorid I verunreinigt ist, gewonnen wird.

Hydrochlorid $C_{18}H_{20}O_5N_2$, HCl oder salzsaures Curbin.

Das Hydrochlorid I wird zur Reinigung in 80—90 Teilen $^1/_2$-n-Salzsäure durch Kochen gelöst. Nachdem man soviel 5-n-Säure zugefügt hat, daß die Flüssigkeit $2^1/_2$-normal ist, läßt man langsam abkühlen. Man erhält in sehr guter Ausbeute glänzende, farblose Nadeln, die mit verdünnter Säure gewaschen und über Schwefelsäure und Kali getrocknet werden. Bei 76° im Vakuum über Phosphorpentoxyd verliert das Präparat Wasser; auch im evakuierten Exsikkator kann es völlig getrocknet werden.

Mit verdünnter Salpetersäure färbt es sich rotbraun, dann schnell gelb.

Das gleiche Salz bildet sich auch aus dem Körper $C_{22}H_{24}O_7N_2$ (Diacetyl-curbin), der durch Kohlendioxyd-Abspaltung aus der Acetylbrucinolonsäure erhalten wird.

0,2 *g* Substanz werden feingepulvert und mit 1 cm^3 konzentrierter Salzsäure $1^1/_2$ Stunden im Wasserbade erhitzt. Dann wird in Kältemischung gekühlt, der Niederschlag von der dunklen Mutterlauge abgesaugt und mit wenig kalter, verdünnter Salzsäure nachgewaschen. Ausbeute 0,1 *g*.

Gewinnung der freien Base Curbin.

0,15 *g* salzsaures Curbin (aus Acetyl-brucinolonsäure) werden in 10 cm^3 Wasser suspendiert und mit 0,4 cm^3 n-Lauge der berechneten Menge versetzt. Nach Zufügung weiterer 0,04 cm^3 ist die Reaktion der Flüssigkeit alkalisch. Das Salz scheint dabei völlig in Lösung zu gehen, aber bald erscheint daneben ein teils kristallinischer, teils amorpher, farbloser Niederschlag, während die Nadeln des Salzes schließlich ölig verschwunden sind. Nach 2stündigem Digerieren wird die Base abgesaugt, die nach dem Waschen mit Wasser ganz frei von Chlor ist: 0,08—0,09 *g*.

In heißem Eisessig löst sie sich sehr schwer und kristallisiert daraus in feinen Nadeln, jedoch jedenfalls als Salz, da Zugabe von Wasser sofort Lösung bewirkt. Mit verdünnter Salpetersäure gibt sie die rote Brucin-Reaktion erst beim Erwärmen. Sie ist ohne jeden Geschmack.

	Aussehen	Schmelzpunkt	Löslichkeit			fast unlöslich
			schwer	ziemlich leicht	leicht	
Salzsaures Curbin	glänzende farblose Nadeln; aus heißem Wasser gallertige Nadeln	Bräunung gegen 265°; 270°	heißes Wasser abs. Alkohol	Eisessig	konz. Salzsäure	—
Freie Base Curbin	grauweiße Masse	322°	Alkohol	—	—	heiß. Wasser, Äther, Chloroform, Aceton, Petroläther, Essigester

Curare-Alkaloide.

Aus Curare, dem Pfeilgift der Eingeborenen Südamerikas, lassen sich nach Untersuchungen von *Böhm* verschiedene giftige Alkaloide isolieren.[1]) *Böhm* untersuchte drei Sorten Curare, die nach ihrer Original-Verpackungsart bezeichnet werden als: *Tubocurare* (in Bambusröhren verpackt), *Calebassencurare* (in Flaschenkürbissen verpackt), *Topfcurare* (in ungebrannten Tontöpfchen verpackt).

Zur *Darstellung von Calebassencurarin* z. B. verfährt man folgendermaßen: Durch Ausfällen der wässerigen Lösung der Droge mit Platinchlorid gewinnt man zunächst das Platinsalz der Base. Es wird

[1]) *R. Böhm,* Annal. d. Pharm. Bd. **235**. S. 660 (1905); Abh. kgl. Sächs. Ges. Wissensch. Bd. **24**. S. 1 (1897).

in Alkohol suspendiert, in der Hitze mit Schwefelwasserstoff unter Zusatz von etwas alkoholischem Ammoniak zersetzt, aus der alkoholischen Lösung wird die Base durch Zusatz des fünffachen Volumens Äther gefällt. Zur Reinigung wird es in einem Gemische von 4 Teilen Chloroform und 1 Teil absolutem Alkohol gelöst; die filtrierte Lösung wird an der Luft verdunstet. Man löst den zurückbleibenden roten Lack in absolutem Alkohol und fällt die Lösung mit Äther. Durch öfteres Wiederholen dieser Operation reinigt man das Curarin so lange, bis 0,34 *mg* für 1 *kg* tödliche Dosis sind. Die so dargestellte Substanz ist leicht löslich in Wasser, Alkohol, Methylalkohol, unlöslich in Äther, Chloroform, Benzol, Petroläther, Aceton. Sie wird niemals kristallinisch erhalten, schmeckt intensiv bitter, zersetzt sich oberhalb 150°. In ihr liegt nicht die Base selbst, sondern das Chlorid vor, welches wechselnde Mengen Salzsäure sehr fest gebunden enthält. Aus dem Curarinplatindoppelsalz ergibt sich die Formel des Curarins $C_{19}H_{26}N_2O$.

Darstellung von Curarin in kleinem Maßstab.[1])

Um im kleinen reines Curarin darzustellen, werden 15—25 *g* getrocknetes und pulverisiertes Calebassencurare 8 Tage lang mit 25 Teilen 70volumprozentigem Alkohol extrahiert, filtriert; man versetzt das Filtrat mit 25 Teilen absolutem Alkohol, filtriert wieder, destilliert den Alkohol ab und dampft den noch flüssigen Rückstand auf dem Dampfbad zur Trockne ein. Der Rückstand wird mit 4 Teilen Wasser aufgenommen, filtriert, das Filtrat mit einer 10%igen wässerigen Platinchloridlösung gefällt, der Niederschlag abgesaugt und, um das Wasser aus dem Niederschlag zu entfernen, mit Alkohol gewaschen, der Alkohol abgesaugt, der Niederschlag in 20—25 cm^3 Alkohol verteilt. Man digeriert ihn hierauf auf dem siedenden Wasserbad 10—15 Minuten lang unter Zusatz von spirituösem (wasserfreiem) Ammoniak bis zur stark alkalischen Reaktion. Von den Platinverbindungen filtriert man die gelbe Curarinlösung durch ein kleines Hartfilter ab und wäscht mehrmals mit wenig heißem, absolutem Alkohol nach. Aus dem alkoholischen Filtrat wird das Curarinchlorid durch 8—10 Volumen Äther in Form eines hellgelben Niederschlags gefällt; vorhandenes Curin bleibt in Äther gelöst. Der Niederschlag muß möglichst schnell im Schwefelsäureexsikkator getrocknet werden. Zur letzten Reinigung wird das Alkaloid in einer Mischung von 9 Teilen Chloroform mit 1 Teil absolutem Alkohol aufgenommen, dann filtriert man und läßt die Lösung an der Luft eintrocknen. Das Curarinchlorid verbleibt in rotbraunen, leicht zu Pulver zerfallenden, wenig hygroskopischen Lamellen, leicht löslich in Wasser, Alkohol und alkoholhaltigem Chloroform, unlöslich in Äther. Die wässerige Lösung

[1]) *R. Böhm, Pflügers* Arch. d. Physiol. Bd. **136**. S. 203 (1911).

ist unbegrenzt haltbar. Zweckmäßige Lösung für Säugetiere 1:1000, für Frösche 1:10.000, Normaldosis für Frösche 0,28 *mg* pro *kg*, kleinste tödliche Dosis für Kaninchen zirka 0,34 *mg* pro *kg*.

V. Alkaloide der Isochinolingruppe.

In diese Gruppe sind drei Opiumalkaloide, nämlich Papaverin, Narkotin und Narcein einzureihen. Die beiden ersten sind direkt Abkömmlinge des Isochinolins, während das letztere zu demselben in gewisser Beziehung steht. Außerdem gehören hierher die in der Wurzel von Hydrastis canadensis auftretenden Alkaloide Hydrastin und Berberin.

Papaverin.

Tetramethoxybenzylisochinolin:

```
       O.CH3
       |
       C                            CH  CH
HC  /    \ C.O.CH3          HC  /  \ C /  \ C.O.CH3
HC  \    / CH               N   \  / C \  / C.O.CH3
       C ———————— CH2 ———————— C       CH
```

Das Papaverin wurde im Jahre 1848 von *Merck* aus dem Opium, in dem es in geringer Menge (0,8—1%) enthalten ist, abgeschieden. Es kristallisiert in Prismen und schmilzt bei 147°, ist in Wasser und in Alkalien fast unlöslich. Die vorstehend angeführte Konstitution desselben folgte aus den schönen und umfassenden Arbeiten von *Guido Goldschmiedt*.[1])

Das Papaverin findet sich neben Narkotin und anderen Basen in der Mutterlauge des aus dem Opiumauszuge ausgeschiedenen Morphins und kann von Narkotin durch Oxalsäure getrennt werden. Das Papaverin gibt ein schwer lösliches Dioxalat, während Narkotin in Lösung bleibt.

Hesse[2]) trennt die aus der Mutterlauge vom salzsauren Morphin erhaltenen Alkaloide zunächst in benzin- oder ätherlösliche und darin unlösliche, dann die ersteren in Alkali lösliche und unlösliche und letztere in solche, die Essigsäure neutralisieren und solche, welche das

---

[1]) *G. Goldschmiedt,* Wiener Monatsh. f. Chem. Bd. 4. S. 704; Bd. 6. S. 372, 667, 954; Bd. 7. S. 485; Bd. 8. S. 510; Bd. 9. S. 42, 327, 349, 679, 762, 778; Bd. 10. S. 673, 692 (1883—1889).

[2]) *Hesse,* Annal. d. Chem. Bd. 153. S. 75 (1870).

nicht tun. Zu den Opiumalkaloiden der letzteren Art gehört nun unter den obwaltenden Verhältnissen das Narkotin, Papaveramin, Papaverin und Pseudopapaverin. Das Gemisch (100 Teile) wird an Oxalsäure (37 Teile $H_2C_2O_4 + 2H_2O$) in heißer wässeriger Lösung gebunden, worauf sich beim Erkalten die sauren Oxalate der letzteren drei Alkaloide nahezu vollkommen abscheiden. Durch wiederholtes Umkristallisieren derselben aus Wasser erhält man schließlich das Papaverinoxalat.

Es wird mittelst Chlorcalcium in das salzsaure Salz übergeführt, die Base aus der Lösung desselben mit Ammoniak gefällt und aus Alkohol umkristallisiert.

Zur Trennung von Papaverin und Narkotin kann man auch die Tatsache benutzen, daß aus einem Gemenge der beiden Alkaloide Ferricyankalium nur Papaverin fällt.[1])

Abbau des Papaverins.

Die Konstitution des Papaverins folgte aus den umfassenden Arbeiten von *Guido Goldschmiedt*.[2]) Er gelangte zur obigen Formel durch das Studium der Zersetzungsprodukte, welche die Halogenwasserstoffsäuren, Kaliumpermanganat und schmelzendes Alkali aus dem Papaverin bilden. Jodwasserstoffsäure spaltet aus dem Papaverin 4 Moleküle Jodmethyl ab und es entsteht Papaverolin

CH_2 HO HO N OH OH

Papaverolin

$CH_3.O$ $CH_3.O$ N

Dimethoxylisochinolin

Durch diese Reaktion sind also 4 Methoxylgruppen im Papaverin nachgewiesen.

Zerlegung des Papaverins durch schmelzendes Alkali.

Schmelzendes Alkali zerlegt das Papaverin in zwei Atomkomplexe, in einen stickstoffhaltigen und einen stickstofffreien.

Die stickstoffhaltige Verbindung erwies sich als Dimethoxylisochinolin.

---

[1]) *Plugge*, Rec. trav. chim. T. 6. p. 157 (1887).

[2]) *G. Goldschmiedt*, Monatsh. f. Chemie. Bd. 4. S. 704 (1883); Bd. 6, S. 372, 667, 954 (1885); Bd. 7. S. 485 (1886); Bd. 8. S. 510 (1887); Bd. 9. S. 42, 327, 349, 679, 762, 778 (1888); Bd. 10. S. 673, 692 (1889).

Die andere durch Spaltung mit Kali entstehende Atomgruppe, der stickstofffreie Bestandteil des Papaverinmoleküls, hat die Konstitution des Dimethylhomobrenzcatechins, denn sie geht bei energischerer Einwirkung von Ätzkali in Protocatechusäure über. Überdies liefert die Oxydation des Alkaloids, gleichviel unter welchen Bedingungen sie vor sich geht, immer beträchtliche Mengen Veratrumsäure. Allen drei Verbindungen kommt die gleiche Stellung der Seitenketten zu.

$CH_3-C_6H_3(-OCH_3)(-OCH_3)$ Dimethylhomobrenzcatechin

$COOH-C_6H_3(-OH)(-OH)$ Protocatechusäure

$COOH-C_6H_3(-OCH_3)(-OCH_3)$ Veratrumsäure

Das Papaverin kann daher durch Aneinanderlagerung des Dimethoxylisochinolins mit Dimethylhomobrenzcatechin entstanden gedacht werden:

$$C_{11}H_{11}NO_2 + C_9H_{12}O_2 = C_{20}H_{21}NO_4 + H_2$$

Dimethoxylisochinolin, Dimethylhomobrenzkatechin, Papaverin

In welcher Weise die in Betracht kommenden Atomgruppen miteinander verknüpft sind, hat *Goldschmiedt* folgendermaßen aufgeklärt:

Da das Papaverin, wie nach der *Zeisel*schen Methode nachgewiesen ist, vier Methoxylgruppen besitzt, die beiden Spaltungsprodukte aber noch je zwei intakt enthalten, so können die Methoxylgruppen nicht zur Verknüpfung verwandt worden sein, es bleibt somit nur die Verkettung vermittelst eines Kohlenstoffs vom Benzolkern, oder durch die am Kohlenstoff stehende Methylgruppe des Dimethylhomobrenzcatechins übrig. Das ganze Verhalten des Papaverins, insbesondere die so leicht erfolgende Trennung der beiden Gruppen voneinander, spricht für die letztere Bindungsweise, so daß das Alkaloid ein substituiertes Phenylisochinolinmethan ist.

Mit welchem Kohlenstoffatom des Isochinolinringes findet aber diese Verknüpfung statt? Die Antwort auf diese Frage wird durch die Tatsache ergeben, daß das Papaverin bei der Oxydation mit Kaliumpermanganat die α-Carbocinchomeronsäure (1, 2, 3-Pyridintricarbonsäure)

$C_5H_2N(-COOH)(-COOH)(-COOH)$

liefert.

Durch diese Tatsachen ist die obige Formel für das Papaverin mit aller Sicherheit bewiesen.

Synthese des Papaverins.

A. Pictet und *A. Gams*[1]) fanden, daß das Homoveratroyl-oxy-homoveratrylamin (so dürfte der Körper am kürzesten bezeichnet werden) von der Formel I mit Phosphorpentoxyd unter den von *Pictet* und *Kay* festgestellten Bedingungen mit großer Leichtigkeit reagiert und mit befriedigender Ausbeute eine kristallisierte Base liefert, die mit dem Opium-Papaverin identisch ist.

I. $(CH_3O)_2C_6H_3 \cdot CH(OH) \cdot CH_2 \cdot NH \cdot CO \cdot CH_2 \cdot C_6H_3(OCH_3)_2$ = II. $(CH_3O)_2C_6H_2 \cdot CH{=}CH \cdot N{=}C \cdot CH_2 \cdot C_6H_3(OCH_3)_2$ + $2\,H_2O$

Zur Darstellung des Homoveratroyl-oxy-homoveratrylamins wurde folgendermaßen verfahren.

Vom Veratrol ausgehend, wurde zuerst mittelst Acetylchlorid und Aluminiumchlorid das bereits von *Neitzel* und von *Bouveault* beschriebene Acetoveratron (III) dargestellt.

III. $(CH_3O)_2C_6H_3 \cdot CO \cdot CH_3$ IV. $(CH_3O)_2C_6H_3 \cdot CO \cdot CH_2 \cdot NH_3Cl$

Dieses wurde durch Amylnitrit und Natriumäthylat in sein ω-Isonitrosoderivat übergeführt, welches durch Zinnchlorür und Salzsäure zum Chlorhydrat des ω-Amino-acetoveratrons IV reduziert wurde. Die entsprechende Base ist unbeständig, braucht aber nicht isoliert zu werden, indem das Chlorhydrat direkt zur weiteren Kondensation mit Homoveratrumsäure verwendet werden kann.

Letztere Säure wurde diesmal nicht, wie dies bei der Synthese des Laudanosins geschehen war, durch Oxydation des Eugenols, sondern

[1]) *A. Pictet* und *A. Gams*, Ber. d. Deutsch. chem. Ges. Bd. 42. S. 2943 (1909).

aus Vanillin bereitet nach der Vorschrift, welche *Czaplicki, v. Kostanecki* und *Lampe* für die Darstellung von o-Oxyphenylessigsäure aus Methylsalicylaldehyd gegeben haben. Vanillin wurde durch Methylierung und Behandlung mit Cyanwasserstoffsäure in Dimethoxymandelsäurenitril V übergeführt und dieses mit Jodwasserstoffsäure gekocht. Es findet dann zu gleicher Zeit Reduktion, Verseifung und Entmethylierung statt, man erhält mit guter Ausbeute Homoprotocatechusäure.

$$\text{V.}\quad (CH_3O)_2C_6H_3 . CH(OH) . CN \longrightarrow \text{VI.}\quad (HO)_2C_6H_3 . CH_2 . COOH$$

Durch Methylierung mittelst Jodmethyl oder Dimethylsulfat wird alsdann die Homoprotocatechusäure in Homoveratrumsäure

$$(CH_3O)_2C_6H_3 . CH_2 . COOH$$

und diese durch Phosphorpentachlorid in ihr Chlorid verwandelt.

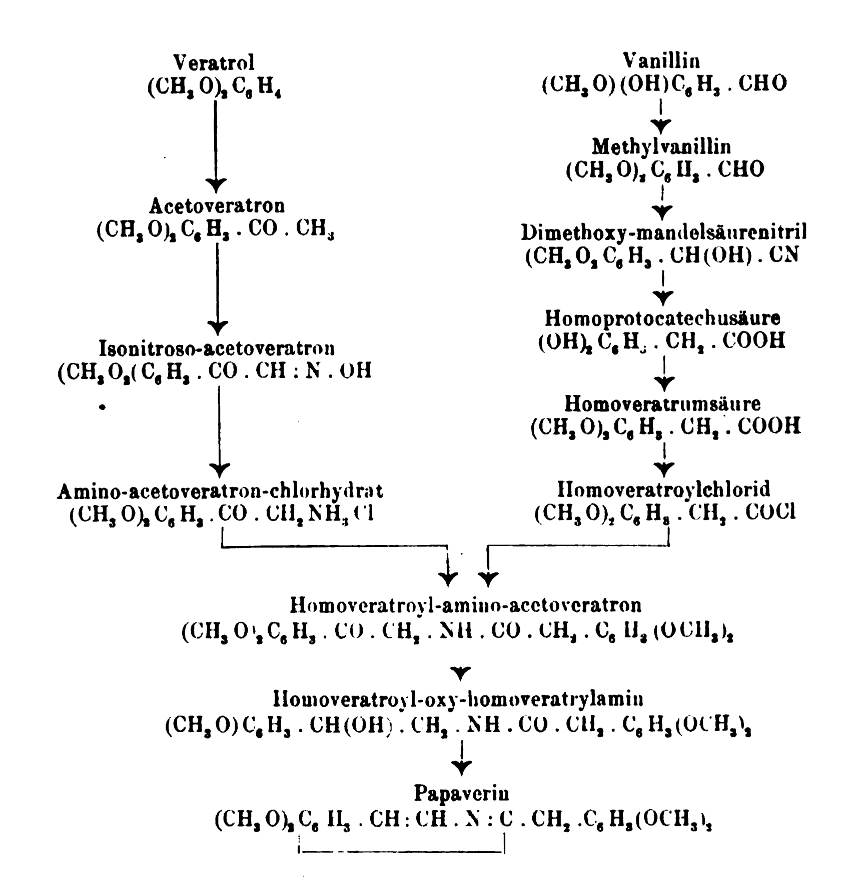
Das so gewonnene Homoveratroylchlorid wurde mit der wässerigen Lösung des salzsauren Aminoacetoveratrons in Gegenwart von Kalilauge geschüttelt, wobei Homoveratroyl-ω-aminoacetoveratron VII.

$$\text{VII.}\quad (CH_3O)_2C_6H_3 . CO . CH_2 . NH . CO . CH_2 . C_6H_3(OCH_3)_2$$

entstand. Letzteres wurde durch Natriumamalgam bei 40—50° in neutral gehaltener, alkoholischer Lösung reduziert. Von den beiden Carbonylgruppen, die im Molekül vorhanden sind, wird unter diesen Bedingungen nur die eine, nämlich die Ketoncharakter tragende, angegriffen und in eine sekundäre Carbinolgruppe verwandelt. Dabei findet keine Abspaltung der Homoveratroylgruppe statt, und das einzige Produkt der Operation ist das gesuchte Homoveratroyl-oxyhomoveratrylamin (I).

Durch kurze Behandlung mit Phosphorpentoxyd in kochender Xylollösung wird diese Verbindung zuletzt nach der oben angeführten Gleichung in Papaverin verwandelt.

Pictet und *Gams* fassen die bei dieser Synthese ausgeführten Reaktionen in nachfolgender Tabelle zusammen:



A c e t o v e r a t r o n, $(CH_3O)_2C_6H_3.CO.CH_3$. 50 *g* Veratrol werden in 200 *g* Schwefelkohlenstoff gelöst und 30 *g* Acetylchlorid zugesetzt. Man fügt dann in kleinen Portionen 30 *g* gepulvertes Aluminiumchlorid zu, worauf sich die Lösung rot färbt und lebhaft Chlorwasserstoff entwickelt. Nach beendigtem Eintragen des Aluminiumchlorids erhitzt man noch kurze Zeit gelinde auf dem Wasserbade, fügt Wasser hinzu, trennt die beiden Schichten und destilliert den Schwefelkohlenstoff ab. Der Rückstand wird mit verdünnter Natronlauge und Äther geschüttelt. Durch Abdestillieren des Äthers bleibt das Acetoveratron zurück, welches durch Destillation unter vermindertem Druck (Siedepunkt 206° unter 12 *mm*) und Umkristallisieren aus Alkohol gereinigt wird. Große, wohlausgebildete, durchsichtige Rhomboeder. Schmelzpunkt 49—50°. Leicht löslich in heißem Wasser, Alkohol, Äther, Chloroform und Benzol.

Isonitroso-acetoveratron[1]),
$(CH_3O)_2C_6H_3.CO.CH:N.OH$.

In die Lösung von 1,5 *g* Natrium in 30 *g* absolutem Alkohol trägt man 10 *g* fein gepulvertes Acetoveratron und 8 *g* Amylnitrit ein. Dieses Gemisch läßt man in gut verschlossenen Gefäßen bei niedriger Temperatur 1—2 Tage lang stehen. Der Inhalt erstarrt zu einem hellgelben Brei des Natriumsalzes, den man absaugt, mit Äther wäscht und an der Luft trocknet. Aus Äther umkristallisiert, bildet das Salz schöne, gelbe Blättchen. Es wird in wenig Eiswasser gelöst und mit der theoretischen Menge Eisessig zersetzt, worauf das freie Nitrosoderivat in feinen, hellgelben Nädelchen ausfällt. Aus Chloroform oder Essigäther umkristallisiert, zeigen sie den Schmelzpunkt 131°. Ausbeute 75% der Theorie. Der Körper ist in kaltem Wasser unlöslich, in heißem wenig löslich. In Alkalien, Alkalicarbonaten und Ammoniak löst er sich mit hellgelber Farbe auf.

Salzsaures Amino-acetoveratron[2]),
$(CH_3O)_2C_6H_3.CO.CH_2.NH_3Cl$.

Zu 30 *g* Zinnchlorür fügt man unter guter Kühlung 50 cm^3 rauchende Salzsäure. Hierzu gibt man portionsweise eine konzentrierte, alkoholische Lösung von 10 *g* Isonitroso-acetoveratron. Alsbald trübt sich die Flüssigkeit und das Zinndoppelsalz der Aminoverbindung scheidet sich kristallinisch aus. Nach Konzentration des Filtrats erhält man eine weitere Menge des Salzes. Es bildet ein gelbliches, in Wasser leicht lösliches Kristallmehl.

10 *g* dieses Salzes werden in 1 *l* Wasser aufgelöst und durch Schwefelwasserstoff entzinnt. Nach Eindampfen der filtrierten Lösung erhält man das Amino-acetoveratron-chlorhydrat als ein gelbliches Kristallmehl, das in Wasser leicht löslich ist. Aus wässerigem Alkohol bildet es gelbe, glänzende Kristalle, die bei 185° unter Rotwerden schmelzen. Ausbeute 6 *g*.

Die wässerige Lösung des Chlorhydrates gibt mit Natronlauge einen weißen Niederschlag, der momentan rot wird.

Das Pikrat fällt aus der Lösung des Chlorhydrates als gelber Niederschlag aus. Gelbe, verfilzte Nadeln durch Umkristallisieren aus wenig heißem Alkohol, Schmelzpunkt 177°.

Homoprotocatechusäure[3]), $(OH)_2C_6H_3.CH_2.COOH$.

20 *g* Methylvanillin werden in 80 cm^3 kalte, gesättigte Natriumbisulfitlösung eingetragen und so lange umgerührt, bis vollständige Auflösung eintritt. Im Laufe einiger Stunden erstarrt die Flüssigkeit zu einem Brei der Natriumbisulfit-Verbindung. Diese wird abgesaugt,

[1]) Siehe *Claisen*, Ber. d. Deutsch. chem. Ges. Bd. **20**. S. 656 (1887).
[2]) *Rupe*, Ber. d. Deutsch. chem. Ges. Bd. **28**. S. 254 (1895).
[3]) Vgl. *Czaplicki*, *v. Kostanecki* und *Lampe*, ebenda. Bd. **42**. S. 828 (1909).

mit wenig Wasser ausgewaschen und mit einer Lösung von 12*g* Cyankalium in 25*cm*³ Wasser übergossen. Beim Umrühren scheidet sich bald das Dimethoxy-mandelsäurenitril,

$$(CH_3O)_2C_6H_3 . CH(OH) . CN,$$

als dickes Öl ab, welches nach kurzer Zeit zu einem kristallinischen Kuchen erstarrt. Dieser wird gepulvert und mit der 5fachen Menge Jodwasserstoffsäure (1,5 spezifisches Gewicht) anderthalb Stunden am Rückflußkühler gekocht. Nach dem Erkalten wird konzentrierte Natriumbisulfitlösung bis zur Entfärbung zugegeben und mit Äther ausgeschüttelt. Nach kurzem Trocknen über Chlorkalzium wird die ätherische Lösung eingedampft. Der Rückstand besteht aus einem braun gefärbten, dicken Öl, welches im Exsikkator langsam erstarrt. Die fest gewordene Substanz wird aus einem Gemische von Benzol und Petroleumäther umkristallisiert; sie bildet kleine, weiße Nadeln und erweist sich durch ihre Eigenschaften (Schmelzpunkt 127—128°, leichte Löslichkeit in Wasser, Alkohol und Äther, grüne Färbung mit Eisenchlorid, die nach Zusatz von Natriumcarbonat in rot übergeht) als Homoprotocatechusäure.

Homoveratrumsäure, $(CH_3O)_2C_6H_3 . CH_2 . COOH$. 1 Molekulargewicht Homoprotocatechusäure wird in Methylalkohol gelöst und mit 3 Molekulargewichten Methyljodid und 3 Molekulargewichten Kaliumhydrat (in wenig Methylalkohol gelöst) versetzt. Das Gemisch wird 1 Stunde am Rückflußkühler gekocht. Dann wird etwas mehr als 1 Molekulargewicht festes Kali zugegeben und noch 1 Stunde zur Verseifung des gebildeten Homoveratrumsäuremethylesters erwärmt. Die alkoholische Lösung wird dann fast zur Trockne eingedampft und mit verdünnter Salzsäure versetzt. Die Homoveratrumsäure scheidet sich als Öl aus, welches bald erstarrt. Sie wird durch Umkristallisieren aus wenig warmem Wasser (kristallwasserhaltig, Schmelzpunkt 82°) oder aus einem Gemisch von Benzol und Petroleumäther (wasserfrei, Schmelzpunkt 98—99°) gereinigt.

Durch Behandeln mit Phosphorpentachlorid wird die Homoveratrumsäure in ihr Chlorid verwandelt.[1])

Homoveratroyl-ω-amino-acetoveratron,

$$(CH_3O)_2C_6H_3 . CO . CH_2 . NH . CO . CH_2 . C_6H_3(OCH_3)_2.$$

3*g* Amino-acetoveratron-chlorhydrat, in wenig Wasser gelöst, werden mit 4*g* Homoveratrumsäurechlorid und mit einem Überschuß von Kalilauge während 1—2 Stunden kräftig geschüttelt. Es scheidet sich alsbald eine gelbliche, gummiartige Masse aus, die allmählich fest wird. Die Flüssigkeit wird abgegossen und das Reaktionsprodukt einige Male mit Wasser geschüttelt und abfiltriert. Man löst es dann in wenig Alkohol und fällt mit Wasser unter Zusatz einiger Tropfen Natron-

[1]) *Pictet* und *Finkelstein*, Ber. d. Deutsch. chem. Ges. Bd. 42. S. 1985 (1909).

lauge. Die so erhaltene gelbliche Kristallmasse liefert, aus Benzol umkristallisiert, weiße, kleine Blättchen, die bei 142° schmelzen. Ausbeute 3,2*g*.

Die Verbindung ist in kaltem Wasser nicht, in heißem sehr wenig löslich. Aus Eisessig kristallisiert sie durch Zusatz von Wasser und Natronlauge. Sie löst sich farblos in konzentrierter Schwefelsäure, beim Erwärmen wird die Lösung zuerst gelbgrün, dann schmutzigbraun.

Homoveratroyl-oxy-homoveratrylamin, $(CH_3O)_2C_6H_3 . CO . CH_2 . NH . CO . CH_2 . C_6H_3(OCH_3)_2$.

2*g* Keton werden in 20*cm*³ Alkohol gelöst und 12*g* 3%iges Natriumamalgam portionsweise zugegeben. Die Lösung hält man durch Zusatz von Eisessig fortwährend neutral und bei einer Temperatur von 40—50°. Nach vollendeter Reaktion versetzt man in der Kälte mit verdünnter Natronlauge, worauf sich der gebildete sekundäre Alkohol in weißen Flocken ausscheidet, die abfiltriert und getrocknet werden. Aus Benzol umkristallisiert, bilden sie weiße, verfilzte Nadeln, die bei 124° schmelzen. Ausbeute 1*g*. In kaltem Wasser ist der Körper mäßig, in heißem leichter löslich. Mit kalter Schwefelsäure gibt er eine rosarote Färbung, die beim Erwärmen schön blau, dann violett und zuletzt weinrot wird.

Papaverin. 1 Teil Homoveratroyl-oxy-homoveratrylamin wird in warmem Xylol gelöst und die Lösung mit 5 Teilen Phosphorpentoxyd 5 Minuten lang am Rückflußkühler gekocht. Das Phosphorpentoxyd bläht sich auf und verwandelt sich in eine halbflüssige, hellgelbe Masse. Diese wird nach Abgießen des überstehenden Xylols in wenig Wasser aufgenommen, die saure Lösung zur Entfernung noch beigemischten Xylols durch ein nasses Filter filtriert und mit überschüssiger, konzentrierter Natronlauge versetzt. Es entsteht eine milchige Trübung, welche sich nach einigen Stunden in einen Brei fast weißer, kleiner Nadeln verwandelt. Diese werden abfiltriert und durch Umkristallisieren aus wässerigem Alkohol oder besser aus einem Gemisch von Chloroform und Petroleumäther gereinigt. Man erhält so glänzende, lange, sternförmig gruppierte Nadeln. Ausbeute zirka 30%.

Die Eigenschaften der so erhaltenen Base stimmen mit denen des Opium-Papaverins vollständig überein. Schmelzpunkt 147°, Mischprobe 147°.

Die synthetische Base ist, wie die natürliche, unlöslich in Wasser und Petroläther, wenig löslich in Benzol und Äther, ziemlich leicht in Alkohol, sehr leicht in Chloroform. Ihre übersättigte Lösung in wässerigem Alkohol wird durch einen Kristall des Opium-Papaverins sofort zum Kristallisieren gebracht.

In kalter, reiner, konzentrierter Schwefelsäure lösen sich die beiden Basen bei 110° hellrosa, dann immer dunkler und sind bei 200° dunkelviolett; bei Zusatz von Wasser verschwindet die Färbung.

Das Pikrolonat, erhalten durch Vermischen der verdünnten alkoholischen Lösungen der beiden Komponenten, bildet einen blaßgelben Niederschlag. Sehr schwer löslich in Alkohol. Schmelzpunkt 221°. Mischprobe 220°.

Synthese hochmolekularer Derivate des Papaverins.[1])

Die durch Kondensation molekularer Mengen von Papaverin und Opiansäure unter Austritt eines Moleküls Wasser sich bildende Base $C_{30} H_{29} NO_8$ hat wahrscheinlich die untenstehende Formel und sie wird als Opian (lact)yl-papaverin bezeichnet.

CH_3O
CH_3O. —CH_2
CH C
CH_3O.C N
CH_3O.C CH
C CH
CH—O
. CO
. O CH_3
O CH_3

Formaldehyd führt bei der Kondensation eine Verknüpfung von zwei Molekülen Papaverin unter Austritt von Wasser herbei, wobei sich eine dem Methylen-di-narkotin entsprechende hochmolekulare Base $C_{41} H_{42} N_2 O_8$ bildet, die als Methylen-di-papaverin bezeichnet wird.

CH_3O
CH_3O. —CH_2
CH C
CH_3O.C N
CH_3O.C CH
CH_2[——— C CH]$_2$

1) *M. Freund* und *K. Fleischer*, Ber. d. Deutsch. chem. Ges. Bd. 48. S. 406 (1915).

Opian(lact)yl-papaverin. Eine innige Mischung von 33,9 *g* Papaverin (0,1 Molekül) und 21,0 *g* Opiansäure (0,1 Molekül) werden mit 120 cm^3 Schwefelsäure [bereitet im Verhältnis von 90 *g* Schwefelsäure (96%ige) : 10 *g* Wasser] übergossen und drei Tage bei Zimmertemperatur stehen gelassen. Nach Ablauf dieser Zeit ist völlige Lösung eingetreten. Es wird nunmehr in kaltes Wasser eingegossen und die durch die teilweise Abscheidung des Sulfats des Kondensationsproduktes trübe Flüssigkeit sofort mit verdünntem Ammoniak übersättigt. Die zunächst ölige, aber bald erhärtende Ausfällung wird abgesaugt, mit Wasser gewaschen und hierauf mit etwas absolutem Alkohol auf dem Wasserbade mäßig erwärmt, wobei das Opian(lact)yl-papaverin in den kristallinischen Zustand übergeht (46 *g*).

	Aussehen	Schmelzpunkt
Opian(lact)ylpapaverin	Aus einer Mischung von Alkohol und Chloroform weiße, mikroskopische, zu Drüsen vereinigte Nädelchen	168—170°
Methylen-dipapaverin	weißes, krist. Pulver	204—206°

Methylen-di-papaverin. Eine Mischung von 33,9 *g* Papaverin (0,1 Molekül) und 25 cm^3 wässeriger Formaldehydlösung (35%ig) wird unter Eiskühlung vorsichtig mit 80 cm^3 Schwefelsäure [bereitet im Verhältnis von 80 *g* Schwefelsäure (96%ig) : 20 *g* Wasser] übergossen. Nach viertägigem Stehen bei Zimmertemperatur hat sich eine reichliche Menge des weißen, kristallinischen Sulfats des Kondensationsproduktes abgeschieden, das nach dem Verdünnen mit Eiswasser abgesaugt wird. Aus dem Filtrat werden beim Übersättigen mit Ammoniak 8,5 *g* eines braunen Materials gefällt, das nur geringe Kristallisationsfähigkeit besitzt. Das abgesaugte Sulfat wird aus heißem Wasser umkristallisiert, abgesaugt, wieder in heißem Wasser gelöst und in der Hitze mit Ammoniak (10%) gefällt. Dabei scheidet sich die Base in klumpiger, amorpher Form ab; sie wird abgesaugt und verwandelt sich beim Anwärmen mit absolutem Alkohol in ein weißes, kristallinisches Pulver, das abgesaugt, mit Alkohol, dann mit Wasser und schließlich wieder mit Alkohol gewaschen und dann auf Ton abgepreßt wird (20,0 *g*).

Tetrahydropapaverin[1]), $C_{20}H_{25}NO_4$, erhielt *Goldschmiedt* beim Behandeln des Papaverins mit Zinn und Salzsäure, Schmelzpunkt 200 bis 201°. Es ist, wie Papaverin, inaktiv, läßt sich aber im Gegensatz zu diesem in aktive Komponenten spalten, da das α-Kohlenstoffatom im

---

[1]) *G. Goldschmiedt,* Monatsh. f. Chem., Bd. 7. S. 495 (1886).

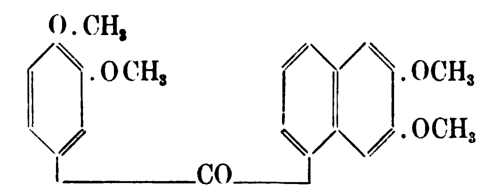
Isochinolinkern durch Aufnahme von 4 Wasserstoffatomen asymmetrisch wird. Als sekundäre Base gibt die hydrierte Base ein Nitrosamin, $C_{20}H_{24}N(NO)O_4$.

Papaverolin[1]) $C_{16}H_{13}NO_4$, bildet sich beim Kochen des Alkaloids mit Jodwasserstoffsäure und Phosphor (s. Konstitutionsnachweis S. 332).

Papaveraldin[2]) $C_{20}H_{19}NO_5$, durch gemäßigte Kaliumpermanganateinwirkung in saurer Lösung aus dem Papaverin entstehend, feine, bei 210° schmelzende Kristalle, unlöslich in Wasser und in Alkalien, löslich in Säuren, ist ein Keton.

Papaverinsäure[3]) $C_{16}H_{13}NO_7$, durch Oxydation des Alkaloids mit Kaliumpermanganat in neutraler, wässeriger Lösung entstanden, kristallisiert in Täfelchen vom Schmelzpunkt 233°, wenig löslich in Wasser, aber löslich in Säuren und Alkalien. Sie ist eine zweibasische Säure und enthält eine Ketogruppe.

Elektrolytische Reduktion des Papaveraldins[2]): Wenn das Sulfat des Papaveraldins von der Formel



in 80—90° warmer, 10volumprozentiger Schwefelsäure mit einem Strom von 10 Ampères $1^1/_2$ Stunden elektrolytisch reduziert wird, so nimmt es unter Eliminierung des Ketosauerstoffs 6 Atome Wasserstoff auf. Es entsteht eine sekundäre Base von der Formel $C_{20}H_{25}O_4N$. Das ist die Zusammensetzung des Tetrahydropapaverins, mit dem sich jedoch die neue Base keineswegs identisch erweist. Es könnte demnach Isomerie vorliegen, wenngleich die Möglichkeit einer solchen aus der *Goldschmiedt*schen Papaverinformel nicht ersichtlich ist.

Einwirkung von Acetal und von Methylal auf Tetrahydro-papaverin.

A. Pictet und *St. Malinowski*[4]) haben gefunden, daß Tetrahydropapaverin (I) sich mit Acetal bei Gegenwart von Salzsäure kondensiert, unter Bildung zweier stereoisomerer Basen von der Formel II:

---

[1]) Monatsh. f. Chem., Bd. **6**. S. 956, 967 (1885).
[2]) *M. Freund* und *H. Beck*, Ber. d. Deutsch. chem. Ges. Bd. **37**. S. 3321 (1904).
[3]) *A. Pictet* und *Tsan Quo Chon*, Ber. d. Deutsch. chem. Ges. Bd. **49**. S. 370 (1916).
[4]) *A. Pictet* und *St. Malinowski*, Ber. d. Deutsch. chem. Ges. Bd. **46**. S. 2688 (1913).

CH_2

$CH_3O.$ CH_2

$CH_3O.$ NH

HC

I. H_2C 1 2 3 4 5 6 $.OCH_3$ OCH_3 $+ (OH)_2CH.CH_3 =$

CH_2

$CH_3O.$ CH_2

$CH_3O.$ N

$CH.CH_3$ $+ H_2O$

II. $.OCH_3$ OCH_3

Diese Basen, die mit dem Alkaloid Corydalin strukturisomer sind, werden durch die Namen α- und β-Coralydin bezeichnet. α-Coralydin ist das Hauptprodukt der Reaktion, bildet Blättchen vom Schmelzpunkt 148°. β-Coralydin entsteht in untergeordneter Menge, schmilzt bei 115°. Die Bestimmung ihrer Konstitution geschieht durch Oxydation, wobei ausschließlich m-Hemipinsäure (und keine o-Hemipinsäure) erhalten wird; dadurch wird bewiesen, daß bei ihrer Bildung die eintretende Äthylidengruppe sich zwischen dem Stickstoffatom des Isochinolinringes und dem in Stellung 6 (und nicht 2) befindlichen Kohlenstoffatom des Veratrylringes des Hydropapaverins einschiebt. Dieses Ergebnis ist überraschend, da *Pictet* und *Gams*[1]) gefunden haben, daß die Kondensation des ähnlich gebauten Veratryl-norhydrohydrastinins mit Methylal zu Tetrahydroberberin in Stellung 2 stattfindet.

Um die Ursache dieses Unterschiedes kennen zu lernen, wurde die Kondensation des Tetrahydro-papaverins mit Methylal bewerkstelligt und die Konstitution des dabei entstehenden Methylen-tetrahydro-papa-

---

[1]) *A. Pictet* und *Gams*, Ber. d. Deutsch. chem. Ges. Bd. 44. S. 2480 (1911).

verins entsprechend einer der beiden theoretisch möglichen Formeln III und IV festgestellt:

III. CH_2; CH_3O; CH_3O; CH_2; N; HC; CH_2; H_2C; 6; 1; 5; 2; 4; 3; $.OCH_3$; OCH_3

IV. CH_2; CH_3O; CH_3O; CH_2; N; HC; CH_2; H_2C; 2; 1; 3; $.OCH_3$; 6; 4; $.OCH_3$; 5

Der Versuch lehrt, daß Tetrahydro-papaverin sich in Gegenwart von Salzsäure mit Methylal noch leichter und mit besserer Ausbeute als mit Acetal kondensiert. Dabei werden nicht zwei Stereoisomere, sondern eine einzige, einheitliche Base der Formel $C_{21}H_{25}NO_4$ erhalten. Ihre Konstitution ließ sich auf zwei verschiedenen Wegen ermitteln, nämlich:

1. durch Oxydation (wobei wieder m-Hemipinsäure als einziges Produkt auftrat);

2. durch Methylierung (wobei ein Derivat des Coralydins erhalten wurde).

Danach entspricht die neue Base der Formel III und ist als Nor-coralydin zu bezeichnen. Ihre Bildung beruht also wieder auf einer Kondensation in Stellung 6.

Nor-coralydin (Formel III). 5 *g* salzsaures Tetrahydro-papaverin werden in 20 *cm*³ verdünnter Salzsäure (spezifisches Gewicht 1,06) gelöst und die Lösung auf dem Wasserbade in einem mit Rückflußkühler versehenen Kolben erwärmt. Im Laufe einer Stunde (längere Einwirkung führt zur Bildung von Nebenprodukten) werden 10 *g* Methylal in kleinen Portionen zugegeben. Beim Erkalten scheidet sich das Chlorhydrat des Norcorayldins in feinen, zarten, farblosen Nadeln aus. Es wird aus heißer Salzsäure umkristallisiert. Schmelzpunkt 213°. Ausbeute 80—85% der Theorie.

Durch Natriumcarbonat wird aus der wässerigen Lösung des Chlorhydrats die freie Base als voluminöse, weiße Masse gefällt. Durch Umkristalisieren aus warmem, verdünntem Alkohol erhält man sie in Form kleiner, farbloser Blättchen, die bei 157—158° schmelzen.

Das Norcoralydin ist in Benzol, Xylol, Aceton und Essigäther schwer, in Alkohol leicht, in Chloroform sehr leicht löslich. Von kalter,

konzentrierter Schwefelsäure wird es nicht gefärbt, die Lösung wird aber beim Erwärmen braunrot. An der Luft färbt sich die trockene Base langsam gelb, ebenso die neutralen, wässerigen Lösungen ihrer Salze.

Pseudolaudanin.

Durch Reduktion des N-Methylnorpapaveriniumbetains[1] (I) haben *H. Decker* und *Th. Eichler*[2] eine Base erhalten, die Pseudolaudanin genannt wird, denn sie unterscheidet sich von dem im Opium von *O. Hesse* aufgefundenen Laudanin nur dadurch, daß sie die freie phenolartige Oxygruppe im Benzolkern des Isochinolinringes enthält (II), während in dem natürlichen Alkaloid diese Gruppe wahrscheinlich am Toluolrest haftet (III).

I. —O— ; CH_3O— ; N.CH_3 ; CH_2 ; OCH_3 ; OCH_3

Phenolbetain des N-Methyl-norpapaveriniums

II. HO— ; CH_3O— ; H_2 ; H_2 ; N.CH_3 ; H ; CH_2 ; OCH_3 ; OCH_3

Pseudolaudanin

III. CH_3O ; CH_3O ; H_2 ; H_2 ; N.CH_3 ; H ; CH_2 ; OCH_3 ; OH

Nat.-Laudanin

[1] *Decker* und *G. Dunant*, Ann. d. Chem. Bd. **358**. S. 288 (1908).

[2] *H. Decker* und *Th. Eichler*, Ann. d. Chem. Bd. **395**. S. 377 (1913).

D a r s t e l l u n g. Nach folgender Vorschrift erhält man bis zu 60% Ausbeute dieser Base.

$20\,g$ Papaverin und $7{,}6\,g$ Dimethylsulfat werden zum quaternären Salz vereinigt, in $1200\,cm^3$ Wasser gelöst, 18 Stunden lang im Wasserstoffstrome mit $80\,g$ Barythydrat und $500\,g$ Wasser im Sieden erhalten, vom Barytsulfat heiß abfiltriert und bei 100° ein rascher Strom von Kohlensäure in das Filtrat eingeleitet, bis das Bariumcarbonat vollständig ausgefällt ist. Das frisch abgesogene Filtrat scheidet beim Erkalten Kristalle des Phenolbetains ab, die, abfiltriert und bei 110° vom Kristallwasser befreit, $12\,g$ wiegen. Das Filtrat enthält nur noch wenig Betain.

Es liefert bei der Reduktion mit Zinnchlorür Pseudolaudanin. Das Zinnchlorürdoppelsalz, $C_{20}H_{25}O_4N, HCl, SnCl_2$ bildet große, gelbliche Würfel, die sich aus verdünnter Salzsäure gut umkristallisieren lassen und bei 182° schmelzen.

Das Zinndoppelsalz wird in kochendem Wasser gelöst und mit Schwefelwasserstoff zersetzt. Aus dem Filtrat fällt man die Base mit Sodalösung als schleimigen, bald kristallinisch erstarrenden Niederschlag, der, aus 50%igem Alkohol kristallisiert, Nadeln vom unscharfen Schmelzpunkt 75—85° bildet, die Lösungsmittel gebunden enthalten. Als Phenol löst sich die Verbindung leicht in verdünnter Natronlauge und wird aus dieser Lösung durch Kohlensäure vollständig ausgefällt. Als Base löst sie sich in verdünnten Säuren. In Alkohol und Benzol ist die Base sehr leicht löslich. Petroläther fällt sie aus letzterem Lösungsmittel flüssig aus. Aus Ligroin und Petroläther erhält man sie als weißes kristallinisches Pulver vom Schmelzpunkt 112°.

Das P i k r a t, $C_{20}H_{25}NO_4 . C_6H_3N_3O_7$, entsteht durch Übergießen der kristallinischen Base mit gesättigter alkoholischer Pikrinsäurelösung; es bildet gelbe Nädelchen vom Schmelzpunkt 162—163°. Es ist selbst in kaltem Alkohol sehr leicht löslich.

Laudanosin.

d-N-Methyltetrahydropapaverin:

```
   OCH3
    |
    C                          CH2   CH
HC/   \\C.OCH3           H2C/   \C/   \\C.OCH3
HC\\   /CH              CH3.N\   /C\   //C.OCH3
    C ----------- CH2 --------- CH     CH
```

Unter den Alkaloiden des Opiums finden sich verschiedene, die in der Droge in ganz untergeordneter Menge enthalten und deshalb auch

wenig untersucht worden sind. Zu diesen meist von *O. Hesse* isolierten Basen gehört das Laudanosin.

Es findet sich neben Papaverin, Narkotin etc. in der Mutterlauge des aus dem Opiumauszuge ausgeschiedenen Morphins. Nach der Narkotin-Papaverinkristallisation ist es in der essigsauren Lösung neben Thebain und Cryptopin vorhanden und kann von diesen getrennt werden durch seine Leichtlöslichkeit in Äther und die Fähigkeit, durch Jodkalium aus seinen Lösungen gefällt zu werden.

A. Pictet und *B. Athanasescu*[1]) erhielten das Laudanosin, indem sie das Chlormethylat des Papaverins mit Zinn und Salzsäure reduzierten und das Produkt (razemisches Methyltetrahydropapaverin) mittelst Chinasäure in seine beiden optischen Modifikationen spalteten; die rechtsdrehende Modifikation erwies sich als identisch mit dem Opiumlaudanosin. Diese partielle Synthese stellte die Konstitution des Laudanosins fest.

Durch 2—3stündiges Kochen von gereinigtem Papaverin mit Jodmethyl in methylalkoholischer Lösung und Umkristallisieren des Produktes aus wenig heißem Wasser wird das Papaverinjodmethylat bereitet. Es bildet kleine, weiße Prismen, die Kristallwasser enthalten und bei 65° schmelzen. Dieses Salz wird in Wasser gelöst und mit frisch dargestelltem Chlorsilber geschüttelt. Nach Abfiltrieren von Jodsilber wird die Lösung des Chlormethylates zur Trockne eingedampft, der Rückstand in konzentrierter Salzsäure aufgelöst und mit granuliertem Zinn eine halbe Stunde auf dem Wasserbade erwärmt. Beim Erkalten scheidet sich das Zinndoppelsalz der reduzierten Base in weißen Nadeln aus. Dieselben werden in heißem Wasser gelöst und durch Schwefelwasserstoff zersetzt. Aus der vom Schwefelzinn abfiltrierten Lösung fällt alsdann Natronlauge das freie Methylhydropapaverin in Form eines voluminösen, flockigen, weißen oder schwach gelblichen Niederschlags, welcher durch Umkristallisieren aus verdünntem Alkohol gereinigt wird. Die Ausbeute an reiner Base beträgt 50—60% der Theorie.

Es ist dann *Pictet*[2]) in Gemeinschaft mit Frl. *M. Finkenstein* gelungen, die **Totalsynthese des Laudanosins** zu bewerkstelligen. Die lange Reihe der Operationen, die zu diesem Resultat führte, kann wie folgt zusammengefaßt werden:

1. Darstellung des H o m o v e r a t r y l a m i n s:

$$(CH_3O)_2C_6H_3 . CH_2 . CH_2 . NH_2,$$

durch Einwirkung von unterbromigsaurem Natrium auf Dimethylhydrokaffeesäureamid: $(CH_3O)_2C_6H_3 . CH_2 . CH_2 . CONH_2$, welches selbst aus Methylvanillin durch bekannte Reaktionen gewonnen wurde.

---

[1]) *Pictet* und *Athanasescu*, Ber. d. Deutsch. chem. Ges. Bd. 33. S. 2347 (1900).

[2]) *A. Pictet* und *Marie Finkenstein*, Synthese des Laudanosins. Ber. d. Deutsch. chem. Ges. Bd. 42. S. 1979 (1909).

2. Darstellung der Homoveratrumsäure aus Eugenol nach Vorschrift von *Tiemann* und Überführung derselben in ihr Chlorid:

$$(CH_3O)_2C_6H_3 . CH_2 . COCl.$$

3. Zusammenbringen des Homoveratrylamins und des Homoveratrumsäurechlorids in Gegenwart von Natronlauge, wobei Homoveratryl-homoveratrumsäure entsteht:

$$(CH_3O)_2C_6H_3 . CH_2 . CH_2 . NH . CO . CH_2 . C_6H_3(OCH_3)_2.$$

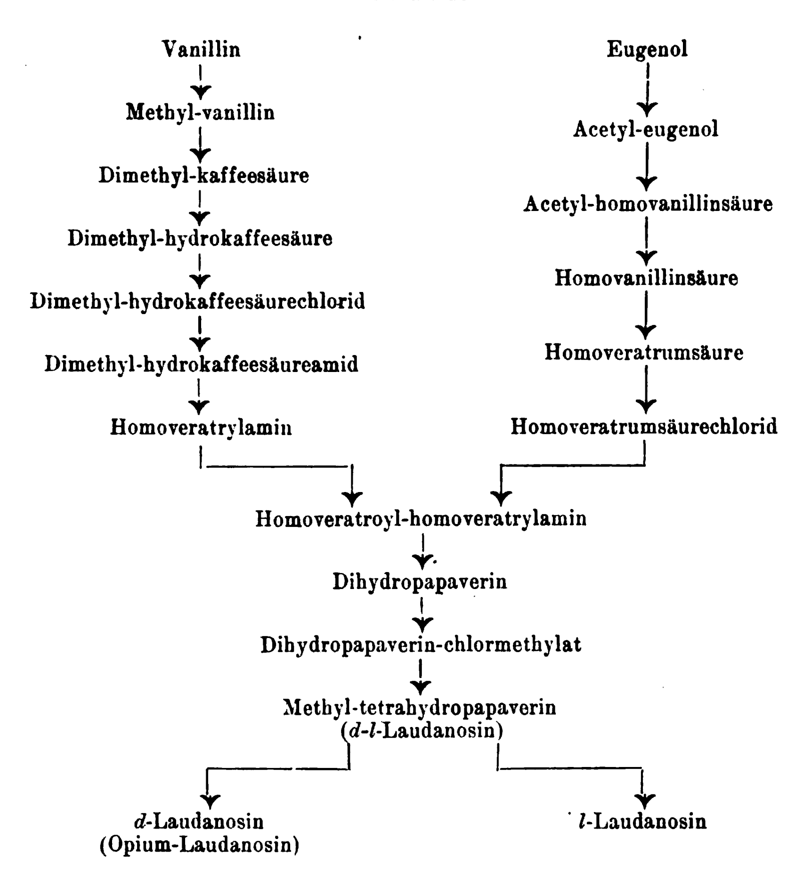
4. Behandlung dieser letzten Verbindung mit Phosphorpentoxyd, wobei Wasserentziehung unter Ringschließung stattfindet und Dihydropapaverin nach folgender Gleichung gebildet wird:

CH_2; CH_3O, CH_3O; CH_2; NH; CO; CH_2; OCH_3, OCH_3 = CH_2; CH_3O, CH_3O; CH_2; N; C; CH_2; OCH_3, OCH_3 $+ H_2O$.

5. Überführung des Dihydropapaverins in sein Chlormethylat und Reduktion desselben mit Zinn und Salzsäure. Das Produkt dieser Operation erwies sich als identisch mit dem Methyltetrahydropapaverin aus Papaverin. Da das Methyltetrahydropapaverin in seine rechtsdrehende Modifikation umgewandelt werden kann und diese sich mit dem natürlichen Laudanosin als identisch erwiesen hat, so ist die vollständige Synthese dieser Base erreicht.

Laudanosin stellt das erste Opiumalkaloid, dessen künstliche Darstellung gelungen ist, dar.

A. Pictet und *M. Finkenstein* (loc. cit.) veranschaulichen die eben geschilderte Synthese durch folgendes Schema:



Darstellung des Homoveratrumsäurechlorids.

Die Darstellung der Homoveratrumsäure aus Eugenol ist bereits von *Tiemann* ausgeführt worden. *A. Pictet* und *Marie Finkenstein* konnten das Verfahren in manchen Punkten vereinfachen und die Reihe der Operationen stellt sich folgendermaßen dar:

Acetyl-eugenol $\begin{matrix} CH_3CO.O \\ CH_3O \end{matrix}\!\!>C_6H_3.CH_2.CH{:}CH_2$. Gleiche Teile Eugenol und Essigsäureanhydrid werden 3 Stunden lang am Rückflußkühler gekocht und dann fraktioniert. Zur weiteren Verarbeitung wird die Fraktion 265—270° verwendet. 100 *g* Eugenol liefern 110 *g* Acetylderivat.

Homovanillinsäure, $\begin{matrix} HO \\ CH_3O \end{matrix}\!\!>C_6H_3.CH_2.COOH$. In einer geräumigen Schale werden 15 cm^3 Acetyleugenol mit 20 cm^3 Eisessig zusammengebracht. In das Gemisch läßt man aus einem Scheidetrichter eine kalte Lösung von 50 *g* Kaliumpermanganat in 2 *l* Wasser eintropfen, unter fortwährendem Umrühren mittelst einer Turbine. Das Perman-

ganat wird augenblicklich entfärbt. Die Operation dauert 2—3 Stunden. Nach Abfiltrieren des Manganniederschlages wird die Lösung durch Eindampfen auf 200 *cm*³ eingeengt, und alsdann 10 *g* Kalihydrat in festen Stücken in die noch heiße Lösung auf einmal eingetragen. Dabei findet unter Aufkochen der Flüssigkeit Abspaltung der Acetylgruppe aus der gebildeten Acetylhomovanillinsäure statt. Dann wird noch bis zu zirka 100 *cm*³ wieder eingedampft und konzentrierte Schwefelsäure bis zur sauren Reaktion zugesetzt. Beim Erkalten scheidet sich die Homovanillinsäure in bräunlichen Nadeln ab, welche durch Umkristallisieren aus wenig kochendem Wasser rein und farblos mit dem von *Tiemann* angegebenen Schmelzpunkt 142—143° erhalten werden.

Homoveratrumsäure, $(CH_3O)_2C_6H_3 . CH_2 . COOH$. In einem auf das Wasserbad gestellten und mit Rückflußkühler versehenen Kolben werden 1 Mol.-Gewicht gepulverte Homovanillinsäure und 2 Mol.-Gewichte in Alkohol gelöstes Kali eingetragen. Es werden darauf 2 Mol.-Gewichte Methyljodid durch den Kühler in kleinen Portionen zugesetzt und zirka eine Stunde zum Kochen erwärmt. Dann wird in den Kolben, ohne Entfernen des abgesetzten Jodkaliums, etwas mehr als 1 Mol.-Gewicht festes Kali eingetragen und wieder eine Stunde gekocht. Die erkaltete alkoholische Lösung des homoveratrumsauren Kaliums wird dann vom ausgeschiedenen Kaliumjodid abfiltriert und zur Trockne eingedampft, der Rückstand in wenig Wasser aufgenommen und die Lösung mit überschüssiger Salzsäure versetzt. Dabei scheidet sich die Homoveratrumsäure zuerst ölig ab, verwandelt sich aber bald in schöne, farblose Nadeln. Dieselben werden durch Umkristallisieren aus kochendem Wasser gereinigt. Sie enthalten Kristallwasser und schmelzen bei 80°. Durch Liegen über Schwefelsäure werden sie in kurzer Zeit wasserfrei und zeigen dann den Schmelzpunkt 98°.

Homoveratrumsäurechlorid,

$$(CH_3O)_2C_6H_3 . CH_2 . CO . Cl.$$

Entwässerte Homoveratrumsäure wird in trockenem Chloroform gelöst und in einem Destillierkolben mit der äquimolekularen Menge Phosphorpentachlorid versetzt. Die Reaktion erfolgt schon in der Kälte. Das Chloroform und das Phosphoroxychlorid werden im Vakuum abdestilliert und das zurückbleibende Chlorid ohne weitere Reinigung verwendet.

Darstellung des Homoveratrylamins.

Dimethyl-kaffeesäure, $(CH_3O)_2C_6H_3.CH:CH.COOH$. Nach *Perkin* und *Robinson*[1]) wird sie durch Kondensation von Methylvanillin und Essigsäure erhalten.

20 *g* Methylvanillin, 12 *g* geschmolzenes Natriumacetat und 30 *g* Essigsäureanhydrid werden 6 Stunden lang zum gelinden Sieden erhitzt; die erkaltete Masse wird mit Wasser behandelt und die Lösung

[1]) *W. H. Perkin jun.* und *R. Robinson,* Journ. Chem. Soc. Vol. 91. p. 1079 (1907).

mehrmals mit Äther extrahiert. Aus den vereinigten ätherischen Lösungen wird die Säure durch Schütteln mit Ammoniak, Fällen mit konzentrierter Säure und Umkristallisieren aus heißem Wasser gewonnen. Schmelzpunkt 180°. Ausbeute 19 *g*.

Dimethyl-hydrokaffeesäureamid,

$(CH_3O)_2C_6H_3 . CH_2 . CH_2 . CO . NH_2$.

5 *g* Dimethyl-hydrokaffeesäure werden in wenig Chloroform gelöst und mit 5 *g* Phosphorpentachlorid versetzt. Die Reaktion erfolgt in der Kälte. Dann werden Chloroform und Phosphoroxychlorid unter vermindertem Druck abdestilliert und das zurückbleibende, flüssige Chlorid tropfenweise und unter kräftigem Schütteln in verdünnte, mit wenig Natronlauge versetzte Ammoniaklösung eingetragen. Das gebildete Amid scheidet sich dabei als eine kristallinische Masse aus, wird durch Umkristallisieren aus Benzol gereinigt und bildet kleine, farblose, flache Nadeln. Es ist leicht löslich in Chloroform, unlöslich in Petroläther und Wasser, wenig löslich in kaltem Benzol. Schmelzpunkt bei 120 bis 121°. Ausbeute 3 *g*.

Homoveratrylamin, $(CH_3O)_2C_6H_3 . CH_2 . CH_2 . NH_2$. 2 *g* des Amids werden in eine Lösung von 16 *g* Brom und 22,5 Kaliumhydrat in 450 cm^3 Wasser eingetragen und eine halbe Stunde auf dem Wasserbade erwärmt. Dann wird die Lösung mit Eis abgekühlt und so lange mit festem Kali versetzt, bis das gebildete Amin sich als ein oben schwimmendes, dunkles Öl abscheidet. Dasselbe wird in Äther aufgenommen und in das Chlorhydrat verwandelt. Aus Alkohol umkristallisiert, bildet das Salz kleine, zerfließliche Nadeln.

Homoveratroyl-homoveratrylamin,

$(CH_3O)_2C_6H_3 . CH_2 . CH_2 . NH . CO . CH_2C_6H_3(OCH_3)_2$.

1,5 *g* Homoveratrylaminchlorhydrat werden in wenig kaltem Wasser gelöst, mit einem Überschuß von Kalilauge versetzt und mit 2 *g* Homoveratrumsäurechlorid längere Zeit durchgeschüttelt. Das sich anfangs ölig abscheidende Reaktionsprodukt verwandelt sich allmählich in eine feste, weiße Masse. Diese wird abfiltriert und durch Umkristalliseren aus verdünnter Essigsäure oder aus einem Gemisch von Chloroform und Petroläther gereinigt. Man erhält schöne, farblose Nadeln, Schmelzpunkt 124°. Ausbeute 1,24 *g*. In konzentrierter Schwefelsäure löst sich die Verbindung in der Kälte farblos; beim Erwärmen wird sie zuerst gelb, dann braun.

Dihydropapaverin.

1 Teil Homoveratroyl-homoveratrylamin wird in 10 Teilen Xylol gelöst und die Lösung 1/4 Stunde im Schwefelsäurebad mit 2 Teilen Phosphorpentoxyd gekocht. Die gebildete Base scheidet sich als Metaphosphat am Boden des Gefäßes ab in Form einer gelben, halbflüssigen Substanz. Der Phosphat-Niederschlag wird in Wasser aufgenommen,

worin er sich vollständig löst und die Lösung mit Natronlauge neutralisiert. Dabei fällt ein schweres gelbliches Öl zu Boden, welches durch Äther extrahiert wird. Beim Eindampfen der mit Kali getrockneten ätherischen Lösung bleibt die Base wieder ölig zurück. Sie ist in Wasser unlöslich; von Äthyl- und Methylalkohol, Eisessig und Chloroform wird sie sehr leicht aufgenommen. In der Kälte löst sie sich in konzentrierter Schwefelsäure farblos, beim Erwärmen wird aber die Lösung tiefviolett.

N-Methyl-tetrahydropapaverin (dl-Laudanosin).

Dihydropapaverin wird in Methylalkohol gelöst und die Lösung in geschlossenem Rohr kurze Zeit mit überschüssigem Methyljodid im Wasserbad erwärmt. Durch Abdampfen der Lösung bleibt dann das gebildete Jodmethylat als eine rotgelbe, firnisartige Masse zurück. Ohne weitere Reinigung wird dasselbe in warmem Wasser gelöst und mit frisch gefälltem Silberchlorid geschüttelt, wobei Umsetzung in Dihydropapaverin-chlormethylat in kurzer Zeit stattfindet. Man filtriert vom Jodsilber ab und dampft zur Trockne ein. Das gelbe, ebenfalls als Firnis zurückbleibende Chlormethylat wird in heißer, konzentrierter Salzsäure aufgenommen und die gelbe Lösung nach Zusatz von granuliertem Zinn bis zur völligen Entfärbung erwärmt. Man gießt von ungelöstem Zinn ab; zur Entfernung von überschüssiger Salzsäure wird zur Trockne eingedampft, der Rückstand wieder in Wasser aufgenommen und mit Schwefelwasserstoff entzinnt. Nach Abfiltrieren des Zinnsulfids wird die Lösung des Chlorhydrats stark eingeengt und mit Natronlauge versetzt. Dabei fällt eine Base in fast weißen Flocken aus. In diesem rohen Zustand schmilzt die über Schwefelsäure getrocknete Base bereits bei 108—109° (Schmelzpunkt des Methyltetrahydropapaverins 115°). Zur Reinigung kristallisiert man sie aus wässerigem Alkohol um, woraus sie sich langsam in hübschen, seidenglänzenden Nädelchen abscheidet. Schmelzpunkt nach der ersten Kristallisation 113°, nach der zweiten 115°, nach der dritten 115°. Auch aus Petroläther bilden sich schöne, lange Nadeln vom gleichen Schmelzpunkt.

Ein Vergleich mit einer Probe N-Methyltetrahydropapaverin aus Papaverin zeigt in allen Eigenschaften die vollständigste Übereinstimmung.

Spaltung des Methyltetrahydropapaverins in l- und d-Laudanosin.[1])

4,25 *g* Methylhydropapaverin und 2,29 *g* Chinasäure werden zusammen in möglichst wenig Alkohol in der Wärme gelöst. Beim Erkalten kristallisieren kleine, in Sternen oder Kugeln gruppierte weiße

---

[1]) *A. Pictet* und *B. Athanasescu*, Ber. d. Deutsch. chem. Ges. Bd. 33. S. 2346 (1900).

Nadeln eines Salzes, deren Menge ungefähr ein Drittel der angewandten Substanz ausmacht. Aus einem Gemisch gleicher Teile Benzol und Chloroform umkristallisiert, erhält man kleine, farblose, durchsichtige Nadeln vom Schmelzpunkt 120°.

Der so gereinigte Körper ist das fast reine chinasaure Salz des l-Laudanosins. Durch Zersetzung desselben mittelst Alkali und Umkristallisieren aus Petroläther erhält man eine Base, die denselben Schmelzpunkt 89° besitzt wie das natürliche rechtsdrehende Laudanosin und in 97%igem Alkohol gelöst sich als stark linksdrehend erweist.

Die alkoholische Lösung, die sich bei weiterem Zusatz von Äther nicht mehr trübt, wird dann zur Trockne eingedampft. Als Rückstand bleibt ein amorpher, hellgelber Firnis, welcher nicht kristallisiert. Dieses zweite Salz, das sich also von dem der Linksbase durch seinen amorphen Zustand und seine Löslichkeit in Äther scharf unterscheidet, ist das chinasaure d-Laudanosin. Durch Natronlauge liefert es eine Base, die ebenfalls bei 89° schmilzt und ein fast ebensogroßes, aber entgegengesetztes Drehungsvermögen zeigt.

Das Pikrat des Laudanosins $C_{21}H_{27}NO_4 . C_6H_2(OH)(NO_2)_3$ wird erhalten, indem die Base in einer kochenden, gesättigten alkoholischen Pikrinsäurelösung gelöst wird; beim Erkalten scheiden sich breite, durchsichtige, gelbe Tafeln aus, die bei 174° schmelzen.

Kryptopin.

Kryptopin findet sich im Opium.[1]) Da es aus diesem Grunde auch im Handelspapaverin, und zwar bis zu 4% vorkommt, so benützt man mit Vorteil als Ausgangsmaterial zur Darstellung von Kryptopin käufliches Papaverin.

Darstellung.

Die Trennung vom Papaverin kann am geeignetsten mit Hilfe des sauren Oxalats geschehen[2]); dasjenige des Kryptopins ist leichter löslich als dasjenige des Papaverins und verbleibt deshalb in der Mutterlauge. 100 *g* käufliches Papaverin werden mit 250 *cm*³ 95%igen Alkohols bis zur vollständigen Auflösung erwärmt und dann eine konzentrierte wässerige Lösung von 37 *g* kristallisierter Oxalsäure zugegeben. Beim Erkalten erstarrt der ganze Kolbeninhalt zu einer Masse kleiner, sternförmig gruppierter Nadeln des sauren, oxalsauren Papaverins $C_{20}H_{21}NO_4, H_2C_2O_4$. Dieselben werden abfiltriert; sie zeigen häufig noch eine schwache Färbung mit Schwefelsäure, in welchem Falle man sie ein- oder zweimal aus heißem Wasser umkristallisiert. Das Salz ist dann rein und löst sich in Schwefelsäure vollkommen farblos. Es schmilzt bei 196° unter Aufschäumen; in kochendem Alkohol löst es

---

[1]) *T.* und *H. Smith*, Jahresbericht der Chemie. Jahrg. 1867. S. 523.

[2]) *A. Pictet* und *G. H. Kramers*, Ber. d. Deutsch. chem. Ges. Bd. 43. S. 1329 (1910).

sich schwer, etwas besser in heißem Wasser, sehr wenig in der Kälte in beiden Lösungsmitteln.

Das aus der wässerigen Lösung des Oxalats durch Natronlauge abgeschiedene reine Papaverin gibt mit den meisten Alkaloidreagenzien keine Fällung mehr und verhält sich in dieser Beziehung dem synthetischen Papaverin vollkommen gleich.

Um das Nebenalkaloid des Papaverins, das Kryptopin, zu gewinnen, werden die bei der Kristallisation des Oxalats erhaltenen alkoholischen Mutterlaugen zur Trockne eingedampft, der Rückstand in möglichst wenig heißem Wasser wieder aufgenommen und die warme Lösung mit Natronlauge im Überschuß versetzt. Der dabei entstehende voluminöse Niederschlag wird abfiltriert und auf dem Wasserbade getrocknet. Er enthält das Kryptopin neben wechselnden Mengen von Papaverin und Natriumoxalat. Der Niederschlag wird abgewogen und mit dem doppelten Gewicht Alkohol gekocht, einer Quantität, die reichlich genügen würde, die ganze Substanz zu lösen, wenn sie nur aus Papaverin bestände. Man bemerkt aber, daß nur ein Teil in Lösung geht. Es wird warm filtriert und das Ungelöste mit Chloroform gewaschen. Dabei wird das Alkaloid gelöst, während das Natriumoxalat auf dem Filter zurückbleibt. Durch Abdampfen des Chloroforms wird schließlich das Kryptopin in fast reinem Zustande gewonnen. 800 *g* Handelspapaverin geben ungefähr 30 *g* reines Kryptopin.

Eigenschaften: Kryptopin kristallisiert aus Alkohol in mikroskopischen Prismen oder Tafeln und schmilzt bei 218°. 1 Teil Kryptopin löst sich in zirka 80 Teilen 95%igen Alkohols bei Siedehitze und in 455 Teilen bei 15°. Dieses Lösungsmittel eignet sich gut zum Umkristallisieren der Base, die man so in kleinen, kurzen, durchsichtigen Prismen erhält. Reines Kryptopin wird beim Schmelzen nicht braun. In alkoholischer Lösung zeigt es gegen Lackmus eine nur schwache alkalische Reaktion.

Farbreaktionen des Kryptopins in der Kälte	
Reine, konz. Schwefelsäure	dunkelblau violette Färbung, die an der Luft bald grün, später gelb wird
Schwefelsäure und Arsensäure	gleiche, aber intensivere Färbungen
Reagens von *Erdmann*	violettrosa Färbung, die ins Graue, später ins Gelbe umschlägt
Reagens von *Fröhde*	intensive, violette Färbung, die später blaugrün, grün und endlich (nach zwei Stunden) gelb wird
Reagens von *Mandelin*	lebhaft grün, dann gelb
Reagens von *Labat*	grün
Reagens von *Lafon*	grünlichblau, später braun
Reagens von *Marquis*	violett, dann braun

Abbaureaktionen.

Über die Konstitution des Kryptopins haben die Untersuchungen von *Pictet* und *Kramers* Folgendes ergeben: 1. Das Kryptopin ist eine gesättigte Base; von naszierendem Wasserstoff wird es nicht angegriffen. Es nähert sich also dem Typus des Laudanosins und nicht demjenigen des Papaverins. 2. Das Kryptopin enthält zwei Methoxyle und ein am Stickstoff gebundenes Methyl. 3. Höchstwahrscheinlich enthält Kryptopin daneben noch eine Methylendioxygruppe $CH_2\langle^{O-}_{O-}$. Bei vielen seiner Zersetzungen entwickelt es nämlich den ausgesprochenen Geruch des Piperonals. Außerdem gibt es in schönster Weise mit Schwefelsäure und Gallussäure die grüne Farbreaktion und das Absorptionsspektrum, welche für diese Gruppe charakteristisch sind.[1]) Auch die Phloroglucin-Schwefelsäure-Reaktion[2]) (Rotfärbung in der Kälte, dicker roter Niederschlag nach kurzem Erhitzen im Wasserbade) zum Nachweis der Methylendioxygruppe gibt Kryptopin in ausgezeichneter Weise.

4. Über die Art der Bindung des fünften Sauerstoffatoms im Kryptopin läßt sich nur Folgendes sagen: Da das Kryptopin in Alkalien unlöslich ist, enthält es kein Phenol-Hydroxyl. Durch Kochen mit Essigsäureanhydrid oder Acetylchlorid wird es nicht verändert, besitzt also auch kein alkoholisches Hydroxyl. Ebenso wenig kann die Base mit Hydroxylamin in Reaktion gebracht werden, woraus auf Abwesenheit einer Ketogruppe zu schließen ist. Vielleicht ist das fünfte Sauerstoffatom an zwei Kohlenstoffatome gebunden, ähnlich wie im Narkotin und Hydrastin.

Der Vergleich des Kryptopins mit Berberin und Hydrastin läßt vermuten, daß ein zweiter Benzolkern mit einer Methylendioxygruppe vorhanden ist, doch wird dieser besonders leicht zerstört; der Nachweis desselben gelingt auf folgendem Wege.[3]) Kryptopinmethosulfat läßt sich zu Tetrahydromethylkryptopin reduzieren, das durch Acetylchlorid in Anhydrotetrahydromethylkryptopin, $C_{22}H_{27}O_4N$, verwandelt wird. Letzteres liefert bei der Oxydation mit Kaliumpermanganat vier Abbauprodukte; zwei davon erweisen sich als 4,5-Dimethoxy-2-β-dimethylaminoäthylbenzaldehyd, $(CH_3O)_2C_6H_2(CHO).CH_2.CH_2.N(CH_3)_2$, und N-Formyl-4,5-dimethoxy-2-β-methylaminoäthylbenzoesäure,

$$(CH_3O)_2C_6H_2(CO_2H).CH_2.CH_2.N(CH_3).CHO,$$

die beim Erhitzen in Ameisensäure und 6,7-Dimethoxy-2-methyltetrahydroisochinolin zerfällt. Die beiden anderen enthalten kein Methoxyl; das eine ist ein Methylpiperonal, das andere die dazugehörige Methylpiperonalsäure. Die Stellung des Methyls folgt aus der Umwandlung

---

[1]) *Labat*, Bull. soc. Chim. [4.] T. 5. S. 745 (1909).
[2]) *Gaebel*, Arch. d. Pharm. Bd. 248. S. 225 (1910).
[3]) *W. H. Perkin jun.*, Journ. Chem. Soc. Vol. 109. p. 815 (1916).

der Säure in Isohomobrenzcatechin, so daß 5,6-Methylendioxy-o-toluylaldehyd und 5,6-Methylendioxy-o-toluylsäure vorliegen. Nimmt man an, daß die beiden Aldehydgruppen durch Oxydation einer Äthylenbindung entstanden sind, so muß Anhydrotetrahydromethylkryptopin die Formel I haben. Hieraus folgt II für Tetrahydromethylkryptopin, wobei die Stellung des OH erst aus den Eigenschaften der Methylkryptopine und anderer Derivate bewiesen wird. Durch Abspaltung des Stickstoffs geht I in Kryptopiden (III) über, dessen Konstitution durch Oxydation zu 5,6-Methylendioxy-o-toluylaldehyd und 4,5-Dimethoxy-2-vinyl-benzaldehyd bewiesen wird. Beim Unterbringen des fünften O in der Formel des Kryptopins muß berücksichtigt werden, daß die Base inaktiv und nicht razemisch ist; dieser Bedingung genügt nur die Formel IV. Die Annahme des Zehnringes ist nicht bedenklich, da derselbe auch in mehreren Berberinderivaten vorkommt, das Fehlen der Reaktionen der $.CH_2.CO$-Gruppen kann aus sterischen Gründen erklärt werden. Da Kryptopin gegen kaltes Kaliumpermanganat beständig ist, dürfte es ausgeschlossen sein, daß die Base die Enolform von IV ist, sie vermag aber nach dieser zu reagieren.

I

Anhydrotetrahydrylmethylkryptopin

II

Tetrahydromethylkryptopin

III

Kryptopiden

IV

Kryptopin

	Aussehen	Schmelzpunkt	Löslichkeit schwer	leicht	sehr leicht	sehr schwer
Kryptopin	Prismen aus Amylalkohol	218—219°	in organ. Flüssigkeiten	in viel siedendem Methylalkohol	in heißem Acetophenon	—
Hydrochlorid	mikroskop. Kristalle	ca. 235° (u. Z.)	—	—	—	—
Hydrojodid $C_{21}H_{23}O_5N\cdot HJ$	Prismen, verfärbt sich bei 200°, rot bei 225°	zersetzt sich bei 235—240°	—	—	—	in siedendem Wasser
Nitrat $C_{21}H_{23}O_5N\cdot HNO_3$	Nadeln aus verdünnter Salpetersäure	zersetzt sich bei 115°	—	—	—	—
Kryptopin-methosulfat	Nadeln mit 1 CH_4O aus Methylalkohol	235—238° u. gering. Zersetz. nach dem Erweichen bei 225°	—	—	—	—
Kryptopin-jodmethylat	Prismen aus Wasser	215—217° (Zers.) nach dem Erweichen bei 210°	—	—	—	in heißem Wasser
Hydrokryptopin	weiße Kriställchen aus Äther	182—183°	—	—	—	—

	Aussehen	Schmelzpunkt	Löslichkeit schwer	leicht	
Nitrokryptopin $C_{21}H_{22}(NO_2)NO_5$	dunkelgelbes Pulver	185°	kaltes Wasser Kalilauge	Chloroform, leicht lösl.	löslich in Vitriolöl mit blutroter Farbe. Reagiert alkalisch
Salzsaures Salz $(C_{21}H_{22}N_2O_7\cdot HCl + 3H_2O$	erst gelatinös, dann gelbe, hornartige Masse	—	—	heißes Wasser	—
Platinsalz $C_{21}H_{22}N_2O_7$ HCl) $PtCl_4 + 10H_2O$	dunkelgelbes Kristallpulver	—	kaltes Wasser	—	—
Oxalat $(C_{21}H_{22}N_2O_7)_2\cdot C_2H_2O_4\cdot 12H_2O$	kleine, dunkelgelbe Prismen	—	—	—	—
Dioxalat $(C_{21}H_{22}N_2O_7)\cdot C_2H_2O_4 + 3H_2O$	kleine, dünne, blaßgelbe Prismen	—	—	—	—

Kryptopin wird durch Natrium-Amalgam in saurer Lösung glatt zu Hydrokryptopin reduziert. Wird Kryptopin mit Benzoylchlorid erwärmt, so färbt es sich ebenso wie Protopin gelb oder rot, während Hydrokryptopin analog dem Hydroprotopin bei der Behandlung mit Benzoylchlorid eine farblose Lösung liefert, aus der sich das Chlorid einer quartären Base nach einiger Zeit abscheidet.[1])

Protopin.

Das weitverbreitete, aber immer nur in kleinen Mengen vorkommende Protopin ist dem Kryptopin sehr nahe verwandt, wie aus vorstehender Formel, die *W. H. Perkin* jun. aufgestellt hat[2]), hervorgeht.

Vorkommen. Im Opium in kleiner Menge.[3]) In der Wurzel von Macleya cordata.[4]) In der Wurzel von Chelidonius majus[5]) und Sanguinaria canadensis.[6]) In Kraut und Wurzel von Glaucium luteum[7]); in Eschholzia california[8]); in Adlumia cirrhosa.[9]) In Dicentra formosa (Andr.) D. C.[10]) In Bocconia cordata.[11]) In Argemone mexi-

---

[1]) *Danckwortt,* Arch. d. Pharm. Bd. **250**. S. 590 (1912).

[2]) *W. H. Perkin jun.,* Journ. Chem. Soc. Vol. **109**. p. 815 (1916).

[3]) *Hesse,* Ann. d. Chem. u. Pharm. Suppl.-Bd. **8**. S. 318 (1872).

[4]) *Eyckmann,* Rec. des trav. chim. Pays Bas. T. **3**. p. 182 (1884). — *K. Hopfgartner,* Monatsh. f. Chem. Bd. **19**. S. 179 (1898).

[5]) *E. Schmidt* und *Selle,* Arch. d. Pharm. Bd. **228**. S. 441 (1890). — *König,* ebenda. Bd. **231**. S. 174 (1893).

[6]) *König* und *Tietz,* ebenda. Bd. **231**. S. 145, 161 (1893).

[7]) *R. Fischer,* ebenda. Bd. **239**. S. 426 (1901).

[8]) *R. Fischer,* ebenda. Bd. **239**. S. 421 (1901). — *Fischer* und *Tweeden,* Pharmac. Archives. Vol. **5**. p. 117 (1903).

[9]) *J. O. Schlotterbeck* und *H. C. Watkins,* Pharmac. Archives. Vol. **6**. p. 17 (1903). — *Schlotterbeck,* Amer. Chem. Journ. Vol. **24**. p. 249 (1900).

[10]) *G. Heyl,* Arch. d. Pharm. Bd. **241**. S. 313 (1903).

[11]) *J. O. Schlotterbeck* und *W. H. Blome,* Pharmac. Review. Vol. **23**. p. 310 (1905).

cana[1]), Stachelmohn. In Corydalis umbigua.[2]) In Dicentra putilla Sieb. et Zucc.[3]) In Dicentra spectabilis.[4])

Darstellung. Gewinnung aus Opium. Protopin findet sich wie Kryptopin im Filtrate nach Abscheidung des Thebains als Tartrat. Daraus wird es nach Zusatz von Ammoniak mit Natriumbicarbonat gefällt. Der Niederschlag wird in verdünnter Salzsäure gelöst und mit konzentrierter Salzsäure gefällt. Die gefällten salzsauren Salze zerlegt man durch Ammoniak und behandelt die freien Basen mit überschüssiger Oxalsäure und zerlegt das Oxalat mit Ammoniak.

Zur Gewinnung des Alkaloids aus Macleya cordata werden die Stengel und Blätter mit heißem, mit Salzsäure angesäuertem Wasser ausgezogen. Die Auszüge werden eingedampft, von den zähen, ausgeschiedenen Massen abgegossen, mit dem mehrfachen Volum Alkohol versetzt und die filtrierte alkoholische Lösung abgedampft. Aus dem Rückstand wird das Alkaloid nach Zusatz von Kalilauge in Chloroform aufgenommen, wieder in angesäuertem Wasser gelöst und nun mit Kalilauge und Äther isoliert. Da eine zweite Base mit ausfällt, so verwandelt man zwecks Trennung des Protopins die beiden in Nitrate, da das Nitrat des Protopins sehr schwer löslich in kaltem Wasser ist.

Das Protopin kann in ganz entsprechender Weise wie das Kryptopin umgewandelt werden[5]) s. S. 355.

Eigenschaften. Protopin wird aus Alkohol umkristallisiert. Äther löst die kristallisierte Base nur 1:1000, die frisch gefällte dagegen in größeren Mengen, die sich in Form von Warzen wieder abscheiden. Aus Chloroform-Alkohol kristallisiert es in Prismen. Die Prismen färben sich[6]) mit konzentrierter Schwefelsäure gelb, dann schnell über rein Blau rotviolett, später vom Rande her grün, mit *Fröhdes* Reagens vorübergehend gelbolivenfarben, dann schnell schmutzig violett, weiterhin grün, rein blau und endlich vom Rande her grün. Die Warzen färben sich dagegen mit konzentrierter Schwefelsäure intensiv gelb, dann grün, schmutzig rotbraun, rein rotbraun, später vom Rande her grün. Beide Kristallformen lassen sich ineinander überführen. Werden beide Formen gerade bis zum Schmelzen erhitzt, so zeigen sie nach dem Erstarren beide mit *Fröhdes* Reagens die typische Blaufärbung der Prismen.

Von *Erdmanns* Reagens wird es erst gelb, dann blauviolett, blau, grün und gelb gefärbt.

---

[1]) *J. O. Schlotterbeck*, Journ. Amer. Chem. Soc. Vol. **24**. p. 238 (1902).
[2]) *K. Makoshi*, Arch. d. Pharm. Bd. **246**. S. 381, 401 (1908).
[3]) *Y. Asahina*, Arch. d. Pharm. Bd. **247**. S. 201 (1909).
[4]) *P. W. Danckwortt*, Arch. d. Pharm. Bd. **250**. S. 590 (1912).
[5]) *W. H. Perkin jun.*, Journ. Chem. Soc. Vol. **109**. p. 815 (1916).
[6]) *P. W. Danckwortt*, Arch. d. Pharm. Bd. **250**. S. 590 (1912).

	Aussehen	Schmelzpunkt	Löslichkeit			
			ziemlich leicht	leicht	schwer	unlöslich
Protopin	Monokline Prismen aus Chloroform-Alkohol-Warzen aus Äther. Beide Formen aus Essigester.	270°	Chloroform 1:15	—	Alkohol, Essigäther. Aceton	Wasser
Platinsalz $(C_{20}H_{19}NO_5 . HCl)_2PtCl_4$	Gelber, voluminöser Niederschlag aus wässeriger Lösung	—	—	—	—	—
Nitrat $C_{20}H_{19}NO_5 . HNO_3$	Weißes, leichtes, mikroskrist. Pulver	—	heißes Wasser	Alkohol	kaltes Wasser	—
Chlorhydrat $C_{20}H_{19}NO_5 HCl + {}^1/_4 H_2O$	Derbe, sechsseitige Prismen	Braunfärbung bei 180°	—	Alkohol	kaltes Wasser	—

Narkotin und Hydrastin:

Narkotin-Mekoninhydrokotarnin-Methoxyhydrastin

Hydrastin

Das **Narkotin** wurde im Jahre 1817 von *Robiquet* isoliert. Es findet sich im Opium im freien Zustande und kann daraus durch Auskochen mit Äther gewonnen werden.

Wird Opium mit Wasser extrahiert, wie das für die Gewinnung von Morphin geschieht, so bleibt das Narkotin hauptsächlich in dem

Rückstande oder Opiummark, dem es mit verdünnter Salzsäure entzogen werden kann. Letztere Lösung wird dann mit Natriumbicarbonat gefällt und die Base dem Niederschlage mit heißem 80%igen Weingeist entzogen, welcher sie beim Erkalten in Kristallen abscheidet. Bei der Darstellung des Morphins nach dem Verfahren von *Robertson-Gregory* bleibt das Morphin in der dunkel gefärbten Mutterlauge vom Morphinchlorhydrat gelöst und kann daraus mit Ammoniak gefällt werden. Der harzige Niederschlag wird in heißer alkoholischer Lösung mit Essigsäure bis zur neutralen Reaktion behandelt, worauf beim Erkalten ein Gemisch von Narkotin und Papaverin kristallisiert. Letzteres ist, wie aus den Darlegungen S. 332 hervorgeht, leicht mittelst Oxalsäure zu trennen. Von Morphin kann das Narkotin auch leicht durch Kalilauge geschieden werden, da die erstgenannte Base in kalter Kalilauge löslich, die letztere aber darin unlöslich ist.

Das Narkotin bildet farblose glänzende Kristalle, und zwar teils platte Nadeln, teils derbe rhombische Prismen, ist geruch- und geschmacklos. Es schmilzt bei 176° und erstarrt beim Erkalten strahlig kristallinisch.

Das **Hydrastin** kommt in der Wurzel von Hydrastis canadensis L., einer zu den Ranunculaceen gehörigen, in Nordamerika einheimischen Pflanze, vor. In dem Hydrastisrhizom findet sich das Hydrastin teils frei, teils an Säuren gebunden. Außer ihm kommt darin auch Berberin und in geringer Menge ein drittes Alkaloid, das Canadin, vor. Der Gehalt der Wurzel an Hydrastin beträgt etwa 1,5%.[1])

Die Aufklärung der Konstitution des Hydrastins erfolgte in den letzten 20 Jahren durch die Arbeiten von *E. Schmidt*[2]) und insbesondere durch die von *Martin Freund*[3]) und seinen Schülern.

Zur Darstellung der Base extrahiert man die fein gepulverte Wurzel von Hydrastis canadensis L. mit Äther, wobei nur das Hydrastin aufgenommen wird. Man dunstet die ätherische Lösung ein, löst den Rückstand in heißem Alkohol und filtriert die heiße Lösung. Das Filtrat scheidet beim Erkalten Kristalle von Hydrastin in fast reinem Zustande ab.

Das Hydrastin schmilzt bei 132°, ist in Wasser fast unlöslich, in Chloroform und Benzol leicht, in Äther und Alkohol schwerer löslich. Die Lösungen sind optisch aktiv. Bei gelinder Oxydation zerfällt das Hydrastin fast quantitativ in Opiansäure und Hydrastinin:

$$\underset{\text{Hydrastin}}{C_{21}H_{21}NO_6} + H_2O + O = \underset{\text{Opiansäure}}{C_{10}H_{10}O_5} + \underset{\text{Hydrastinin.}}{C_{11}H_{13}NO_3}$$

[1]) *Wilhelm*, Arch. d. Pharm. [3.] Bd. 24. S. 323 (1888).

[2]) *E. Schmidt*, Arch. d. Pharm. Bd. 224. S. 974; Bd. 226. S. 329; Bd. 228. S. 49, 241 u. 596; Bd. 231. S. 541 (1893).

[3]) *Martin Freund* und Mitarbeiter, Ann. d. Chem. Bd. 271. S. 311 (1893).

Der Extrakt der Wurzel Hydrastis canadensis, aus dem das Hydrastin gewonnen wird, hat in Amerika schon lange therapeutische Verwendung gefunden.[1]) In Jahre 1883 ist er von *Schatz* als Mittel zur Bekämpfung uteriner Blutungen empfohlen worden und hat sich dann schnell Eingang in den Arzneischatz verschafft. Da die Droge hauptsächlich Berberin (4%) und Hydrastin (zirka 1%) enthält und andere Berberin enthaltende Pflanzen eine Anwendung als Styptica nicht erfahren haben, lag die Vermutung nahe, daß die Wirksamkeit der Hydrastiswurzel ihrem Gehalt an Hydrastin zuzuschreiben sei. Die pharmakologische Untersuchung des Hydrastins hat ergeben, daß dasselbe klinisch nicht zu verwenden ist.

Nun ist aber die Wirkung der Hydrastis eine kumulative; das Mittel wirkt kaum oder doch nur recht unsicher bei bereits eingetretener Blutung, während es gute Resultate erzielt, wenn es längere Zeit hindurch vor Eintritt der Blutung gegeben wird. Dieses Verhalten rief die Vermutung hervor, daß das Mittel erst dann seine Wirkung entfalten kann, wenn unter dem langsam oxydierenden Einfluß des Organismus eine Spaltung des Hydrastins in Opian- respektive Hemipinsäure und Hydrastinin eingetreten ist, daß also die letztgenannte Base die eigentlich wirksame Substanz der Hydrastis sei.

Das Hydrastinin, welches nach der Formel:

```
                      CH    C/H
                    //  \  /  \\O
            O — C      C
          /     |      ||       NH.CH3
      CH2       |      ||       |
          \     |      ||       |
            O — C      C        CH2
                   \\ /  \    /
                    CH    CH2
```

als ein Piperonal aufzufassen ist, das in der Orthostellung zur Aldehydgruppe eine stickstoffhaltige Seitenkette trägt, wurde, wie wir im Nachfolgenden näher darlegen werden, von *Fritsch* synthetisch dargestellt.[2])

Nachweis des Narkotins.

Von konzentrierter Schwefelsäure wird das Alkaloid mit grünlichgelber Farbe aufgenommen, die beim Erwärmen in Rot und beim Kochen in Violett übergeht. Enthält die Schwefelsäure eine Spur Salpetersäure, so wird sie von Narkotin dunkelrot gefärbt.

Eine weitere Reaktion zum Nachweis von Narkotin und Hydrastin wurde von *A. Labat* ausgearbeitet.[3]) Zur Ausführung derselben versetzt man $2\,cm^3$ Schwefelsäure $D = 1{,}84$ mit $^1/_{10}\,cm^3$ der Alkaloidlösung und $^1/_{10}\,cm^3$ Phenollösung und erwärmt das Ganze auf dem

---

[1]) *E. Falk, Virchows* Archiv. Bd. **190**. S. 399. — Therapeut. Monatsh. Jg. **1890**. S. 19; Arch. f. Gynäk. Bd. **37**. S. 295. — *Abel,* Berl. klin. Wochenschr. Jg. **1892**.

[2]) *Fritsch,* Ann. d. Chem. Bd. **286**. S. 18 (1895).

[3]) *A. Labat,* Chem. Zentralbl. **1909**, II. S. 759.

Wasserbade. Verwendet man einerseits eine 1%ige Narkotinlösung oder eine alkoholische Hydrastinlösung 1 : 300 in 10% H_2CO_4 und andererseits eine 5%ige alkoholische Gallussäurelösung, so erscheint zuerst eine intensiv smaragdgrüne, später eine ähnlich der *Fehling*schen Lösung blaue Färbung. Nach genügender Verdünnung mit Schwefelsäure zeigt die Flüssigkeit ein Absorptionsband in Rot und ein zweites zwischen Rot und Gelb.

Abbaureaktionen des Narkotins.

Beim Erhitzen mit Halogenwasserstoffsäuren erleidet das Narkotin ähnlich wie Papaverin eine Zersetzung unter Abspaltung von Methylgruppen. Dabei entsteht schließlich unter Abspaltung von drei Methylgruppen das Nornarkotin, woraus hervorgeht, daß drei Methoxylgruppen im Narkotin vorhanden sind.[1])

$$\underset{\text{Narkotin}}{C_{19}H_{14}NO_4(OCH_3)_3} \longrightarrow \underset{\text{Nornarkotin}}{C_{19}H_{14}NO_4(OH)_3}$$

Weiter gelingt es auf einfachen Wegen, das Alkaloid in einen stickstofffreien und stickstoffhaltigen Bestandteil zu zerlegen. Durch Erhitzen mit Wasser auf 140° (oder auch mit verdünnter Schwefelsäure und Barytwasser) geht das Narkotin unter Wasseraufnahme in Mekonin und Kotarnin über[2]):

$$\underset{\text{Narkotin}}{C_{22}H_{23}NO_7} + H_2O = \underset{\text{Mekonin}}{C_{10}H_{10}O_4} + \underset{\text{Kotarnin}}{C_{12}H_{15}NO_4}$$

Durch Oxydationsmittel, wie Salpetersäure oder Braunstein und Schwefelsäure, findet Spaltung in Opiansäure und Kotarnin statt[2]):

$$\underset{\text{Narkotin}}{C_{22}H_{23}NO_7} + H_2O + O = \underset{\text{Opiansäure}}{C_{10}H_{10}O_5} + \underset{\text{Kotarnin}}{C_{12}H_{15}NO_4}$$

Behandelt man das Alkaloid mit reduzierenden Mitteln (Zink und Schwefelsäure, Natriumamalgam), so erhält man Mekonin und Hydrokotarnin.

$$\underset{\text{Narkotin}}{C_{22}H_{23}NO_7} + H_2 = \underset{\text{Mekonin}}{C_{10}H_{10}O_4} + \underset{\text{Hydrokotarnin}}{C_{12}H_{15}NO_3}$$

Mekonin ist ein Reduktionsprodukt der Opiansäure, aus welcher es bei Einwirkung von naszierendem Wasserstoff leicht entsteht.

Das Molekül des Narkotins enthält demnach 2 Atomgruppen: eine stickstoffhaltige, Hydrokotarnin und eine stickstofffreie, Opiansäure.

Die Opiansäure stellt nun einen carboxylierten Dimethylprotocatechualdehyd von der Formel I dar. Das ergibt sich aus folgenden Tatsachen: 1. Bei der Destillation des opiansauren Natriums mit Natronkalk entsteht Vanillinmethyläther II infolge Abspaltung einer Carboxylgruppe. 2. Bei der Oxydation mit Chromsäure liefert Opian-

[1]) *Matthiessen* und *Wright*, Ann. d. Chem. Suppl. 7. S. 62 (1870).
[2]) *Wöhler*, Ann. d. Chem. Bd. 50. S. 19 (1844); Bd. 86. S. 193 (1853).

säure die Hemipinsäure III. 3. Bei der Reduktion gibt sie Mekonin und für dieses konnte *Fritsch*[1]) auf synthetischem Wege die Konstitution des 3, 4-Dimethoxyphtalids IV beweisen. Die Opiansäure steht also als Aldehyd zwischen dem entsprechenden Alkohol (bzw. Lacton), dem Mekonin, und der dazu gehörigen Säure, der Hemipinsäure. Im Einklang damit befindet sich die Beobachtung, daß Opiansäure beim

I. C(=O)H — COOH — OCH_3 — OCH_3

II. C(=O)H — OCH_3 — OCH_3

III. COOH — COOH — OCH_3 — OCH_3

IV. H_2C — O — C = O

Erwärmen mit Ätzkali in Mekonin und Hemipinsäure übergeht, analog der Umwandlung, die beim Benzaldehyd zu Benzylalkohol und Benzoesäure führt.

Abbau des Kotarnins. Die Konstitution des Kotarnins hat vor allem *Roser* durch Untersuchung der Oxydationsprodukte und der Jodmethylverbindungen desselben fast völlig aufgeklärt. Neuerdings haben *M. Freund* und *Becker*[2]) bei ihren Arbeiten Resultate erhalten, durch welche die von *Roser* vorgeschlagene Formel völlig bestätigt wurde.

Roser[3]) zeigte zunächst durch *Hofmann*schen Abbau, daß im Kotarnin eine sekundäre Base vorliegt. Es bildet sich beim Behandeln mit Jodmethyl unter Eintritt von zwei Methylgruppen in das Molekül Kotarnmethin-methyljodid, welches beim Erwärmen mit Natronlauge in Trimethylamin und Kotarnon $C_{11}H_{10}O_4$ gespalten wird.

Im Kotarnin, also auch im Kotarnon, liegt ein Sauerstoffatom als Methoxylgruppe vor, wie aus der Bildung von Kotarnaminsäure und dem Vergleich mit dem sonst ganz analog beschaffenen Hydrastinin, dem Abbauprodukt des Hydrastins, hervorgeht. Die Kotarnaminsäure $C_{11}H_{13}O_4$ entsteht beim Erhitzen von Kotarnin mit Salzsäure unter Abspaltung einer Methylgruppe und liefert bei der Oxydation Apophyllensäure.

---

1) *Fritsch*, Ann. d. Chem. Bd. 301. S. 352 (1898).
2) *M. Freund* und *Becker*, Ber. d. Deutsch. chem. Ges. Bd. 36. S. 1521 (1903).
3) *Roser*, Ann. d. Chem. Bd. 249. S. 156 (1889).

Weiter ließ sich der Nachweis erbringen, daß im Kotarnin und im Kotarnon eine Aldehydgruppe vorhanden ist. Durch Oxydation mit Kaliumpermanganat entsteht aus Kotarnin die zweibasische Kotarnsäure $C_{10}H_8O_7$.

Diese Resultate führen zunächst zu folgenden Formelbildern:

$$C_8H_6O_3\left\langle\begin{matrix} C{\lt}^{O}_{H} \\ CH_2.CH_2.NHCH_3 \end{matrix}\right. \xrightarrow{JCH_3} C_8H_6O_3\left\langle\begin{matrix} C{\lt}^{O}_{H} \\ CH_2.CH_2.N(CH_3)_3J \end{matrix}\right. \xrightarrow{NaOH}$$

Kotarnin — Kotarnmethinjodmethylat

$$C_8H_6O_3\left\langle\begin{matrix} C{\lt}^{O}_{H} \\ CH:CH_2 \end{matrix}\right. \xrightarrow{KMnO_4} C_8H_6O_3\left\langle\begin{matrix} COOH \\ COOH \end{matrix}\right.$$

Kotarnon — Kotarnsäure

Die Kotarnsäure faßte *Roser* als Derivat der Phtalsäure auf, da sie wie diese leicht ein Anhydrid bildet.

Beweisend für die Konstitutionsauffassung der Kotarnsäure war die Überführbarkeit derselben in Methylmethylengallussäure beim Erhitzen mit Salzsäure und weiter in Gallussäure. Letztere tritt ein beim Erhitzen der Kotarnsäure mit Phosphor und Jodwasserstoff im Einschlußrohr auf 150—160°.

$$\left.\begin{matrix} CH_3O \\ CH_2{\lt}^{O}_{O} \end{matrix}\right\} C_6H\left\langle\begin{matrix} COOH \\ COOH \end{matrix}\right. \longrightarrow \left.\begin{matrix} CH_3O \\ CH_2{\lt}^{O}_{O} \end{matrix}\right\} C_6H_2.COOH \longrightarrow$$

Kotarnsäure — Methylmethylen-Gallussäure

$$HO-C_6H_2(OH)(OH)-COOH$$

Gallussäure

Somit war die Kotarnsäure anzusprechen als Methylmethylengallocarbonsäure, für die nur mehr eine der beiden Formeln in Betracht kam:

$$C_6(OCH_3)(O_2CH_2)(COOH)(COOH) \qquad C_6(O{-}CH_2{-}O)(OCH_3)(COOH)(COOH)$$

(links: CH_3O oben, $CH_2{\lt}^{O}_{O}$ seitlich, zwei $COOH$ rechts; rechts: H_2C—O überbrückend oben, CH_3O unten links, zwei $COOH$ rechts)

Somit war der Bau des Kotarninmoleküls aufgeklärt, bis auf die Stellung der Methylendioxylgruppe und des Methoxyls im Molekül. Auf Grund von Beobachtungen, die *Freund* und *Becker*[1]) über die Einwirkung von Anilin auf Kotarnin gemacht haben, entschieden sie sich für die Annahme des Methoxyls im Kotarnin in Orthostellung zur

[1]) *M. Freund* und *Becker*, Ber. d. Deutsch. chem. Ges. Bd. 36. S. 1521 (1903).

Aldehydgruppe, was zu folgender Formel für Kotarnin und Hydrokotarnin führte:

```
           CH3 O                                  CH3 O
             |                                      |
             C    CH:O                              C    CH2
           //  \C/                                //  \C/  \
     O — C       ||     NH.CH3              O — C       ||     N.CH3
CH2<     |       ||     |            CH2<       |       ||     |
     O — C\\   /C\    / CH2                 O — C\\   /C\    / CH2
           CH    CH2                                CH    CH2
        Kotarnin                                 Hydrokotarnin
```

In Übereinstimmung mit dieser Auffassung reagiert Kotarnin als sekundäre Base mit Benzoylchlorid und als Aldehyd mit Hydroxylamin unter Oximbildung. Das Oxim schmilzt bei 165—168°. Auch das Benzoylkotarnin zeigt noch Aldehydeigenschaften und reagiert mit Hydroxylamin unter Bildung eines Oxims.

Zur Darstellung des Kotarnins trägt man Braunstein in eine siedende, wässerige Schwefelsäure enthaltende Lösung von Narkotin ein, läßt erkalten, filtriert die ausgeschiedene Opiansäure ab, neutralisiert im Filtrate die Säure mit Ammoniak, setzt etwas Soda hinzu und fällt mit Natronlauge das Kotarnin aus, welches aus Benzol umkristallisiert wird. Bequemer ist jedoch die Anwendung verdünnter Salpetersäure als Oxydationsmittel. Aus der filtrierten sauren Lösung wird das Kotarnin durch Kalilauge gefällt.[1])

Eigenschaften des Kotarnins. Das Kotarnin kristallisiert in farblosen Nadeln und schmilzt in reinem Zustande bei 125°[2]), reagiert schwach alkalisch, schmeckt sehr bitter und löst sich leicht in Alkohol und Äther.

Die chemische Ähnlichkeit des Kotarnins mit dem Hydrastinin gab Veranlassung, auch jenes auf blutstillende Eigenschaften, die das Anwendungsgebiet der Hydrastis bilden und im Hydrastinin gewissermaßen in reiner Form erscheinen, zu prüfen.[3]) Das salzsaure Salz **(Stypticin)** wie später das phtalsaure **(Styptol)** erwiesen sich in der Tat als blutstillend, aber merkwürdigerweise auf ganz anderer Grundlage als die Hydrastininsalze. Denn sie bewirken weder Verengerung der Gefäße noch Blutgerinnung.[4]) Die blutstillende Wirkung beruht vielleicht auf der Verlangsamung der Atmung und hierdurch bedingter Erniedrigung des arteriellen Blutdrucks. Stypticin macht bei Tieren zuerst eine Erregung des Zentralnervensystems und dann eine allge-

---

[1]) *Roser*, Ann. d. Chem. Bd. **249**. S. 157 (1888).

[2]) *D. B. Dott*, Pharmaceutical Journ. [4.] Vol. **24**. p. 78 (1907).

[3]) *L. Spiegel*, Chemische Konstitution und physiologische Wirkung. Stuttgart 1909. S. 76.

[4]) *P. Marfori*, Annali Chim. Farm. Bd. **25**. S. 241 (1897).

meine Paralyse. Der Tod erfolgt durch respiratorische Paralyse. Also ist die Wirkung des Kotarnins ähnlich der seiner Muttersubstanz, anfangs Erregung des Zentralnervensystems, dann allgemeine Lähmung.[1])

Hydrokotarnin hat die typische Wirkung der Codeingruppe.[2])

Das Kotarnin wirkt schwächer als das nahe verwandte Hydrastinin in bezug auf die Blutstillung, es löst aber Wehentätigkeit aus, was Hydrastinin nicht tut, und wirkt auch nicht narkotisch.

Die große Billigkeit des Kotarnins sichert ihm neben dem teuren Hydrastinin einen Platz in der Therapie.

Tautomerie des Kotarnins. Daß Kotarnin tautomer zu reagieren vermag im Sinne der beiden Formeln I und II, ist seit längerer Zeit bekannt und hat sich auch neuerdings bei verschiedenen Reaktionen gezeigt; das gleiche gilt für das Hydrastinin.

$CH_3.O$ $CH.OH$ $CH_2\langle^{O}_{O}$ $N.CH_3$ CH_2 CH CH_2

I

$CH_3.O$ $C\langle^{O}_{H}$ $CH_2\langle^{O}_{O}$ $NH.CH_3$ CH_2 CH CH_2

II

Trockenes Kotarnin löst sich sehr wenig und langsam in kalter Natriumcarbonatlösung, während die Lösung des salzsauren Kotarnin durch überschüssige Soda nicht gefällt wird. Ebenso haben Studien von *Dobbie* und *Tinkler* der Absorptionsspektra von Lösungen des Kotarnins und Hydrastinins Ergebnisse geliefert, welche auf Tautomerieerscheinungen hinweisen.

Nach Formel I erscheint also das Kotarnin als ein Isochinolinderivat, wofür auch die Oxydation des Kotarnins in Apophyllensäure einerseits und Kotarnsäure andererseits sprechen würde, analog der Oxydation des Isochinolins zu Cinchomeronsäure und Phtalsäure oder des Papaverins zu Cinchomeronsäure und Metahemipinsäure. Indessen kann das freie Kotarnin selbst eine cyclische Kohlenstoff-Stickstoffverkettung nicht enthalten, denn es verhält sich einerseits als sekundäre Base, andererseits als Carbonylverbindung (Aldehyd). Wie bei anderen tautomeren Substanzen, so werden wohl auch hier die beiden Formen durch Lösungsmittel ineinander umgewandelt, so daß sich in Lösungen Gleichgewichtszustände herstellen, die je nach der Natur des Lösungsmittels verschieden sind.

Ebenso lagert sich, wenn das Kotarnin Salze bildet, die Säure nicht einfach an den Stickstoff, sondern es tritt zugleich der Aldehydsauerstoff mit dem Wasserstoff des sekundären Amins und dem der

---

[1]) *Falk*, Therapeut. Monatshefte. Bd. 27. S. 646 (1895); Bd. 28 (1896).

[2]) *Stockmann* und *Dott*, Brit. med. Journ. **1891**.

angelagerten Säure, z. B. der Chlorwasserstoffsäure, aus, es schließt sich der Pyridinring; in den Salzen des Kotarnins liegen Derivate des Isochinolins vor. In ähnlicher Weise verläuft die Reaktion bei der Hydrierung des Kotarnins. Auch das Hydrokotarnin enthält einen geschlossenen Isochinolinring.

Kotarninhydrochlorid

Hydrokotarnin

Synthese des Narkotins.

Wir haben auf S. 363 dargelegt, daß Narkotin durch Erhitzen mit Wasser auf 140° in Mekonin und Kotarnin gespalten wird. *Perkin* und *Robinson*[1]) konnten durch Kochen von Kotarnin und Mekonin in alkoholischer Lösung mit Kaliumcarbonat wieder Narkotin erhalten. Die Kondensation vollzieht sich nach dem Schema:

Kotarnin + Mekonin = Narkotin + H_2O

[1]) *Perkin* und *Robinson*, Proc. Chem. Soc. Vol. 26. p. 46 u. 131 (1910).

Da die Mekoninsynthese im Jahre 1898 von *Fritzsch* ausgeführt wurde und die Synthese des Kotarnins neuerdings *Decker* gelungen ist, so liegt hiermit die vollständige Synthese des Narkotins vor.

Synthese des Mekonins.[1])

Fritzsch stellte durch Methylierung von Guajakolcarbonsäure den 2, 3-Dimethoxy-benzoesäuremethylester dar, welcher durch Kondensation mit Chloral das 5, 6-Dimethoxytrichlormethylphtalid liefert:

$$(CH_3O)(CH_3O)C_6H_3-COOCH_3 + CCl_3.CHO = (CH_3O)(OCH_3)C_6H_2\left<\begin{matrix}CO\\CH.CCl_3\end{matrix}\right>O + CH_3OH$$

Daraus wird durch Verseifung die entsprechende Phtalidcarbonsäure erhalten, welche beim Erhitzen Kohlendioxyd abspaltet und in Mekonin übergeht.

Darstellung von 2, 3-Dimethoxy-benzoesäuremethylester durch Methylierung von Guajakolcarbonsäure. Zur Umwandlung in den Methylester wird die Guajakolcarbonsäure in der üblichen Weise in methylalkoholischer Lösung esterifiziert; 25 *g* Säure liefern 22 *g* Ester. Derselbe kristallisiert aus Methylalkohol in konzentrisch gruppierten Nadeln und schmilzt bei 63°.

Die Alkylierung des Esters für die Darstellung des Dimethoxyderivates gelingt mit Hilfe des Kaliumsalzes,

$$(CH_3CO_2)(CH_3O)C_6H_3.OK,$$

das man in sehr guter Ausbeute erhält, wenn man die berechnete Menge alkoholischer Kalilauge zur alkoholischen Lösung des Esters zufließen läßt; es wird abgesaugt, mit Alkohol gewaschen und auf dem Tonteller rasch getrocknet. Zwecks Methylierung wird das Kaliumsalz mit einem Überschuß an Jodmethyl im Einschmelzrohr während einiger Stunden auf 140° erhitzt; der Rohrinhalt wird in Wasser gebracht und mit Äther ausgezogen. Die ätherische Lösung, erst mit Wasser, dann mehrmals mit verdünntem Alkali und schließlich wieder mit Wasser gewaschen, hinterläßt nach dem Verdunsten des Lösungsmittels den 2, 3-Dimethoxybenzoesäuremethylester. Aus 27 *g* Kaliumsalz werden 16 *g* Ester erhalten.

Kondensation von Chloral mit 2, 3-Dimethoxybenzoesäure-methylester zu 5, 6-Dimethoxy-tri-

[1]) *Fritzsch*, Ann. d. Chem. Bd. 301. S. 352 (1898).

chlor-methylphtalid. Zur Verwirklichung des Kondensationsvorganges im Sinne der Gleichung:

$$C_6H_3\begin{cases}COOCH_3\\OCH_3\\OCH_3\end{cases} + CCl_3.CH(OH)_2 =$$

$$\begin{matrix}CH_3O\\CH_3O\end{matrix}\Big\rangle C_6H_2\begin{matrix}CO\\ \diamond\\ CH.CCl_3\end{matrix}\!\!>O + CH_3.OH + H_2O$$

werden molekulare Mengen an Ester und Chloralhydrat mit der fünffachen Menge konzentrierter Schwefelsäure in verschlossenem Gefäß vier bis fünf Tage lang unter häufigem Schütteln stehen gelassen. Das Reaktionsgemisch wird dann auf Eis gebracht und das abgeschiedene harzige Produkt mehrmals mit Wasser gut durchgeknetet, in Alkohol gelöst und der Kristallisation überlassen. Die Ausbeute ist eine sehr wechselnde, meist ziemlich schlecht.

Daß bei der Kondensation mit Chloral der Eingriff der Aldehydgruppe in o-Stellung zum Carboxyl stattgefunden hat, folgt daraus, daß das Kondensationsprodukt in eine dimethoxylierte Phtalsäure umgewandelt werden kann.

Verseifung des 5, 6-Dimethoxy-trichlor-methylphtalids. 5 *g* Phtalidderivat werden mit der 5—6fachen Menge 20%iger Natronlauge bei etwa 50° digeriert, bis Lösung eingetreten ist; die alkalische Lösung wird mit konzentrierter Salzsäure angesäuert. Nach mehrtägigem Stehen scheiden sich harte Kriställchen ab, welche mit wenig Salzsäure gewaschen und auf Tonscherben getrocknet werden.

Die Säure zeigt keinen Schmelzpunkt; beim Erhitzen tritt unter starker Verkohlung Zersetzung ein.

Überführung der Phtalidcarbonsäure in Mekonin. Kleine Mengen der Phtalidcarbonsäure, $C_{11}H_{12}O_7$ werden in engwandigen Reagensgläsern über kleiner Flamme erhitzt; unter gleichzeitiger Verkohlung sublimiert ein Teil in Form farbloser, öliger Tropfen, welche bald kristallinisch erstarren. Die verschiedenen Sublimationsprodukte werden vereinigt und aus heißem Wasser umkristallisiert. Der nach dem Erkalten abgeschiedene Körper schmilzt wie das aus Opium hergestellte Mekonin genau bei 101—102°. Zur weiteren Charakterisierung wurde das synthetische Produkt in alkalischer Lösung mit Kaliumpermanganat oxydiert. Die in bekannter Weise isolierte Dimethoxyphtalsäure wurde zur Umwandlung in das Anhydrid auf 180° erhitzt. Nach dem Umkristallisieren aus Alkohol zeigt dieses Anhydrid den Schmelzpunkt 166°, bei welcher Temperatur auch 3, 4-Dimethoxyphtalsäure- oder Hemipinsäureanhydrid schmilzt.

	Aussehen	Schmelzpunkt	Löslichkeit		
			leicht	schwer	sehr schwer
2-Oxy-3-Methoxybenzoesäuremethylester	aus Methylalkohol in konzentrisch gruppierten Nadeln	63°	—	—	—
2,3-Dimethoxybenzoesäuremethylester	glasglänzende tafelförmige Kristalle	47° (Kp. u. 50 *mm* Druck bei 184—185°)	—	—	—
5, 6-Dimethoxytrichlormethylphthalid	aus Alkohol in sternförmig gruppierten Nadeln	104°	Alkohol, Äther, Chloroform, Benzol	Ligroin	—
Phthalidkarbonsäure	aus wasserhaltigem Essigester in Nadeln mit 2 Mol. Wasser	Zersetzung	Wasser	—	organ. Lösungsmittel
Bariumsalz	verfilzte Nadeln	—	—	—	—
Mekonin	glänzende Nadeln	101—102°	—	—	—

Synthese des Kotarnins.[1]

Zuerst ist eine Synthese des Kotarnins von *Salway*[2]) auf dem Umwege über die Oxydation des entsprechenden substituierten 1-Benzyl-N-methyltetrahydroisochinolins ausgeführt worden, die hier nicht behandelt werden soll.

Wie aus dem Safrol Hydrastinin gewonnen wird, so liefert das Myristicin, ein Bestandteil des Dill-Petersilien- und Muskatnußöles, das Kotarnin, das von *H. Decker* und *P. Becker* über das Formyl-myristicyl-amin synthetisch dargestellt wurde.

$CH_2<(O)(O)>$ [Benzolring] $CH_2.CH:CH_2$, OCH_3 → $CH_2<(O)(O)>$ [Benzolring] $CH_2.CH_2.NH.COH$, OCH_3

Myristicin — Formylhomomyristicylamin

→ $CH_2<(O)(O)>$ [Ringsystem] H_2, H_2, $N(CH_3)Cl$, CH_3O, H

Salzs. Kotarnin

[1]) *H. Decker* und *P. Becker*, Ann. d. Chem. Bd. **395**. S. 328 (1913).
[2]) *Salway*, Journ. Chem. Soc. Vol. **95**. p. 1204 (1909); Vol. **97**. p. 1208 (1910).

Das Myristicylamin wird aus dem Oxim des Homomyristicylaldehyds gewonnen. Sein Pikrat bildet gelbe Nädelchen, die leicht von Alkohol, sehr schwer von Benzol gelöst werden und bei 193 bis 194° schmelzen.

Fügt man zu einer Lösung des Homo-Myristicylamins in Benzol die berechnete Menge Ameisensäure, dann scheidet sich sofort das in Benzol unlösliche Formiat kristallinisch ab. Im Ölbade erhitzt, beginnt bei 120° Wasserabspaltung; man erhitzt 3 Stunden auf 160—170°. Die beim Erkalten völlig kristallinisch erstarrende Formylverbindung löst sich leicht in Benzol und kristallisiert nach Zusatz von Ligroin in feinen, weißen Nädelchen wieder aus, die bei 105—106° (korr.) schmelzen.

Norkotarnin. Man löst 1 *g* Formylverbindung in 40 cm^3 trockenem Toluol, fügt eine Lösung von 1 Molekül Phosphoroxychlorid in 20 cm^3 Toluol zu und erhitzt unter Durchschütteln 30 Minuten zum Sieden. Die sich abscheidende harzige Masse löst sich in heißem Wasser nahezu vollständig. Man macht mit Natronlauge alkalisch, schüttelt das abgeschiedene dunkle Öl mit Benzol aus und trocknet über Kaliumhydroxyd. Nach Verdampfen des Lösungsmittels bleibt das Norkotarnin als kristallinisch erstarrendes Öl zurück, das sich aus heißem, konzentriertem Ligroin beim Erkalten in hellgelben Flocken ausscheidet. Das Pikrat, $C_{11}H_{11}NO_3 . C_6H_3N_3O_7$, ist in siedendem Alkohol sehr schwer löslich und schmilzt bei 182—184°.

Methylierung des Norkotarnins mittelst Dimethylsulfat.

Molekulare Mengen werden in benzolischer Lösung einige Minuten zum Sieden gebracht, sofort scheidet sich ein weißer Kristallbrei des quaternären Salzes ab, den man in Alkohol löst und in der Wärme mit alkoholischer Pikrinsäure fällt. Beim Erkalten kristallisiert in dunkelgelben Prismen das Pikrat des Kotarnins,

$$C_{11}H_{11}O_3N(CH_3) . C_6H_2N_3O_7.$$

Das Salz schmilzt bei 129—130°, erstarrt beim Erkalten und schmilzt dann scharf bei 143°. Es ist völlig identisch mit einem Vergleichspräparat, das aus reinem, durch Oxydation von Narkotin gewonnenen Kotarnin hergestellt war.

Das Kotarnin ist vor etwa 80 Jahren von *Wöhler* aus dem Narkotin durch Oxydation erhalten worden. Erst später ist aber seine Bedeutung als Hämostatikum erkannt worden. Es kommt, wie auf S. 366 dargelegt wurde, in Form seiner Salze als Styptol und Stypticin in den Handel und hat sich hauptsächlich infolge seines niedrigen Preises ein Anwendungsgebiet erobert, obgleich es in seiner Wirksamkeit dem wertvolleren Hydrastinin nachsteht.

Hydrastin.

Konstitutionsformel, Vorkommen, Darstellung und Eigenschaften wurden bereits auf S. 360 angeführt.

Hydrastinbestimmung in Rhizoma hydrastis.[1])

3 *g* der gepulverten Wurzeln werden mit 60 cm^3 Äther und 2,5 cm^3 Ammoniak $1^1/_2$ Stunden geschüttelt; nach Zugabe von 2,5—3 cm^3 Wasser wird nochmals kräftig geschüttelt; die ätherische Lösung wird mit 10 cm^3 Wasser, 1%iger Salzsäure und noch 3mal mit je 5 cm^3 Salzsäure ausgeschüttelt. Die Salzsäurelösung der Alkaloide wird nochmals mit 25 cm^3 Äther und 5 cm^3 Ammoniak geschüttelt; Zugabe von 25 cm^3 Petroläther (40—60°), 5 *g* Traganth; Schütteln; 40 cm^3 der ätherischen Lösung werden mit 5 cm^3 Petroläther (50—70°) versetzt; 37 cm^3 werden abdestilliert und 12 Stunden stehen gelassen; Abgießen des Petroläthers von den Kristallen, Trocknen und Wägen. Durch Multiplikation mit $52{,}5/_{40}$ erhält man die Hydrastinmenge aus 2,5 *g* Grundsubstanz.

Abbau und Konstitutionsaufklärung des Hydrastins.

Die nahen Beziehungen des Hydrastins zum Narkotin, die schon beim Vergleich der empirischen Formeln zu vermuten sind, konnten durch Spaltungsreaktionen, die im Vorhergehenden angedeutet sind, vollkommen geklärt werden. Beim Erwärmen mit verdünnter Salpetersäure auf 50—60° wird Hydrastin in einen stickstofffreien und einen stickstoffhaltigen Bestandteil gespalten, nämlich in Opiansäure, die auch ein Spaltungsstück des Narkotins ist, und in Hydrastinin.

$$\underset{\text{Hydrastin}}{C_{21}H_{21}NO_6} + H_2O + O = \underset{\text{Opiansäure}}{C_{10}H_{10}O_5} + \underset{\text{Hydrastinin}}{C_{11}H_{13}NO_3}.$$

Die Differenz von CH_2O in der Zusammensetzung von Kotarnin und Hydrastinin, den basischen Spaltungsprodukten von Narkotin und Hydrastin, ließ den Schluß zu, daß das Kotarnin als methoxyliertes Hydrastin aufzufassen sei, eine Folgerung, die von *E. Schmidt*[2]) durch Methoxylbestimmungen nach *Zeisels* Methode erwiesen worden ist.

Das Hydrastin besitzt Aldehydnatur. Das folgt aus seiner Fähigkeit, ein Oxim zu bilden. Die leichte Überführbarkeit des Hydrastinins in die Hydroverbindung durch Reduktionsmittel entspricht der Reduktion des Aldehyds zum Alkohol. Umgekehrt läßt sich das Hydrohydrastinin — der Alkohol — durch gelinde Oxydation in das Hydrastinin — den Aldehyd — verwandeln und letzterer geht bei weiterer Oxydation in das Oxyhydrastinin — die Säure — über.[3]) Nur der Aldehyd

---

[1]) *J. W. de Waal,* Pharm. Weekblad. Bd. 52. S. 1423 (1915).

[2]) *E. Schmidt,* Archiv d. Pharm. Bd. 231. S. 541 (1893).

[3]) *Freund* und *Will,* Ber. d. Deutsch. chem. Ges. Bd. 20. S. 2400 (1887); Bd. 22. S. 457 (1889); *Freund,* Ann. d. Chem. Bd. 271. S. 313 (1892).

ist als solcher existenzfähig, während der Alkohol und die Säure sofort unter Wasserabspaltung in Isochinolinderivate übergehen.

Kaliumpermanganat in alkalischer Lösung führt das Hydrastinin in **Oxyhydrastinin,** $C_{11}H_{11}NO_3$ über. Dieses wird bei weiterer Oxydation[1]) glatt in eine einbasische Säure — die **Hydrastininsäure** $C_{11}H_9NO_6$ — verwandelt. Letztere liefert beim Kochen mit Salpetersäure eine Verbindung von der Zusammensetzung $C_{10}H_7NO_4$, welche durch Kochen mit Kalilauge in Methylamin und eine zweibasische Säure, $C_9H_6O_6$, **Hydrastsäure,** gespalten wird.

$$C_{10}H_7NO_4 + 2KOH = NH_2.CH_3 + C_9H_4O_6K_2.$$

Die Hydrastsäure wird durch Salpetersäure in den **Methylenäther des Dinitrobrenzcatechins** übergeführt.

$$CH_2\langle{}^{O-}_{O-}\rangle C_6H_2(NO_2)_2$$

Die Entstehung dieser Verbindung gestattet nun einen Rückschluß auf den Verlauf der soeben besprochenen Reaktionen und die Natur der dabei entstehenden Substanzen.

Es bildet sich der Methylenäther des Dinitrobrenzcatechins unter ganz denselben Bedingungen wie aus Hydrastsäure, auch aus Piperonylsäure, $C_7H_5O_2(COOH)$.

Berücksichtigt man, daß die Hydrastsäure leicht ein Anhydrid liefert, so ergibt sich die Orthostellung der Carboxyle; die Hydrastsäure ist also der Methylenäther einer o-Dioxyphtalsäure und der Piperonylsäure analog konstruiert.

$$CH_2\langle{}^{O-}_{O-}\rangle C_6H_3-COOH \qquad CH_2\langle{}^{O-}_{O-}\rangle C_6H_2{}^{-COOH}_{-COOH}$$

Piperonylsäure — Hydrastsäure

Die obige Verbindung $C_{10}H_7NO_4$, welche aus der Hydrastininsäure entsteht und durch Kalilauge in Methylamin und Hydrastsäure gespalten wird, ist dann das **Methylimid der Hydrastsäure**

$$CH_2\langle{}^{O}_{O}\rangle C_6H_2\langle{}^{CO}_{CO}\rangle N.CH_3$$

Für die Hydrastininsäure ergibt sich dann folgende Konstitution[1]):

$$CH_2\langle{}^{O-}_{O-}\rangle C_6H_2{}^{-CO-NH.CH_3}_{-CO-COOH}$$

---

[1]) *Freund* und *Will*, Ber. d. Deutsch. chem. Ges. Bd. 22. S. 1158, 1322 (1889).

Aus der Konstitution der Hydrastininsäure läßt sich weiter auf die des Oxyhydrastinins schließen, durch dessen Oxydation jene entsteht:

$$CH_2 \left\langle \begin{matrix} O \\ O \end{matrix} \right\rangle C_6H_2 \left\langle \begin{matrix} CO - N.CH_3 \\ | \\ CH_2 - CH_2 \end{matrix} \right. + 3O =$$

Oxyhydrastinin

$$= CH_2 \left\langle \begin{matrix} O \\ O \end{matrix} \right\rangle C_6H_2 \left\langle \begin{matrix} CO - NH.CH_3 \\ CO - COOH \end{matrix} \right. + H_2O.$$

Hydrastininsäure

Durch vorstehenden Abbau des Hydrastinins bis zur Hydrastsäure und durch das Vorhandensein einer am Benzolkern stehenden Aldehydgruppe dürfte die Formel des Hydrastinins in folgender Weise aufgeklärt werden:

$$CH_2 \left\langle \begin{matrix} O - \\ O - \end{matrix} \right. C_6H_2 \left\langle \begin{matrix} CHO \quad N.H.CH_3 \\ \qquad\quad | \\ CH_2 - CH_2 \end{matrix} \right.$$

Hydrastinin

Die völlige Klärung und Bestätigung obiger Konstitutionsformel des Hydrastinins hat dann der **Abbau des Hydrastinins durch Methylierung** erbracht.

Digeriert man Hydrastinin mit Jodmethyl, so werden zwei Methylgruppen aufgenommen, und es entsteht das **Trimethylhydrastilammoniumjodid**

$$C_7H_4O_2 \left\langle \begin{matrix} CHO \\ C_2H_4.N.(CH_3)_3J. \end{matrix} \right.$$

Dieses Jodalkylat entspricht vollkommen dem Kotarnmethinmethyljodid und zerfällt gleich diesem beim Kochen mit Alkalien in Trimethylamin und einen stickstofffreien Körper, **Hydrastal**[1]) genannt.

$$CH_2 \left\langle \begin{matrix} O - \\ O - \end{matrix} \right. C_6H_2 \left\langle \begin{matrix} CH:O \\ CH = CH_2 \end{matrix} \right.$$

Hydrastal

Die Konstitution desselben wurde durch die Darstellung des Hydrazons und die Ergebnisse der Oxydation bewiesen.

Versucht man nun die Konstitution des Hydrastinins aus all den erörterten Tatsachen zu entwickeln, so gibt die obige Formel in be-

[1]) *Freund*, Ber. d. Deutsch. chem. Ges. Bd. 22. S. 2329 (1889).

friedigender Weise Auskunft über alle Erscheinungen, welche beim Studium dieser Verbindung beobachtet worden sind, besonders über deren Beziehungen zum Isochinolin.

Was nun die Konstitution des Hydrastins selbst betrifft, so muß es einen Hydrastinin- und einen Opiansäurerest enthalten. Die Konstitution der Opiansäure ist auf S. 363 dargelegt, die Struktur des Hydrastinins ist soeben erörtert worden. Der Umstand, daß jedes der Spaltungsprodukte eine Aldehydgruppe enthält, während eine solche in dem Hydrastin selbst nicht nachgewiesen werden kann, ließ vermuten, daß die Kohlenstoffatome dieser Gruppen an der Verbindung der beiden Komplexe beteiligt sind. Das lactonartige Verhalten des Alkaloids und die weitgehende Analogie zwischen diesem und dem Narkotin führte *Roser* zur Aufstellung der auf S. 360 angeführten Formel, die dann durch eine ganze Reihe von Versuchen bestätigt worden ist.

Hydrastinin.

Zur *Darstellung* desselben aus Narkotin oxydiert man das Alkaloid am besten mit verdünnter Salpetersäure. Aus der Mutterlauge der auskristallisierenden Opiansäure wird das Hydrastinin durch Übersättigen mit Kalilauge gefällt.

Eigenschaften. Aus Ligroin kristallisiert es in kleinen, glänzenden Kristallen, die bei 116—117° schmelzen. In heißem Wasser ist es schwer, in Alkohol und Äther leicht löslich. Die physiologischen Eigenschaften wurden bereits auf S. 362 behandelt. Das *Hydrochlorid* ist leicht löslich in Wasser und kristallisiert in Nadeln. Das *Hydrastininoxim*, erhalten durch Kochen der Base mit Hydroxylaminchlorhydrat in absolutem Alkohol, schmilzt bei 145° und liefert mit Essigsäureanhydrid ein Diacetylderivat.

Hydrohydrastinin.

Darstellung: Das Hydrastinin läßt sich leicht hydrieren. Sowohl bei Einwirkung von Salzsäure und Zinkgranalien als von Natriumamalgam auf eine schwach sauer gehaltene Lösung der Base läßt sich das Hydrohydrastinin gewinnen. Auch bei den elektrolytischen Reduktionen des Hydrastinins ist es erhalten worden. Die Reaktion besteht nicht nur in einer einfachen Wasserstoffaufnahme, sondern es tritt zugleich Wasser aus unter Schließung des Kohlenstoffstickstoffringes:

```
                  CH     CH:O
                //  \   /
        O — C        C        N<H
  CH2<        |      ||      |   CH3  +  H2  =
        O — C        C        CH2
                \\  /  \    /
                  CH     CH2
                  Hydrastinin
```

CH CH$_2$

$= H_2C\langle$ O—C C N.CH$_3$ $+ H_2O$

O—C C CH$_2$

CH CH$_2$

Hydrohydrastinin

Der bei der Reduktion erhaltenen alkalisch gemachten Reaktionsmasse entzieht Äther die hydrierte Base.

Physikalische und chemische Eigenschaften: Das Hydrohydrastinin kristallisiert gut und schmilzt bei 66°; es ist leicht löslich in Alkohol, Äther und Benzol. Mit den Halogenwasserstoffsäuren bildet das Hydrohydrastinin schwer lösliche Salze, welche zur Reingung desselben benutzt werden können.[1])

Synthese des Hydrohydrastinins[2]): *Fritzsch* hat gefunden, daß die Kondensationsprodukte aromatischer Aldehyde mit Acetalamin unter Einwirkung von Schwefelsäure Alkohol abspalten und in Isochinolinderivate übergehen. So entsteht aus Piperonal und Acetalamin Piperonalacetalamin, welches durch kondensierenden Einfluß einer 72%igen Schwefelsäure in Methylendioxyisochinolin übergeführt wird.

CH CH:O

O—C C +

$H_2C\langle$ NH$_2$ →

O—C CH CH$_2$

CH CH(OC$_2$H$_5$)$_2$

Piperonal + Acetalamin

CH CH CH CH

O—C C N O—C C N

$H_2C\langle$ → $H_2C\langle$

O—C CH CH$_2$ O—C C CH

CH HC.(OC$_2$H$_5$)$_2$ CH CH

Piperonalacetalamin Methylendioxyisochinolin

Das Jodmethylat dieser Verbindung bildet bei der Reduktion mit Zinn und Salzsäure Methylendioxy-N-methyltetrahydroisochinolin, welches mit dem Hydrohydrastinin in allen Eigenschaften identisch ist.

---

[1]) *Freund* und *Will*, Ber. d. Deutsch. chem. Ges. Bd. 20. S. 93 (1887); Bd. 24. S. 2739 (1891).

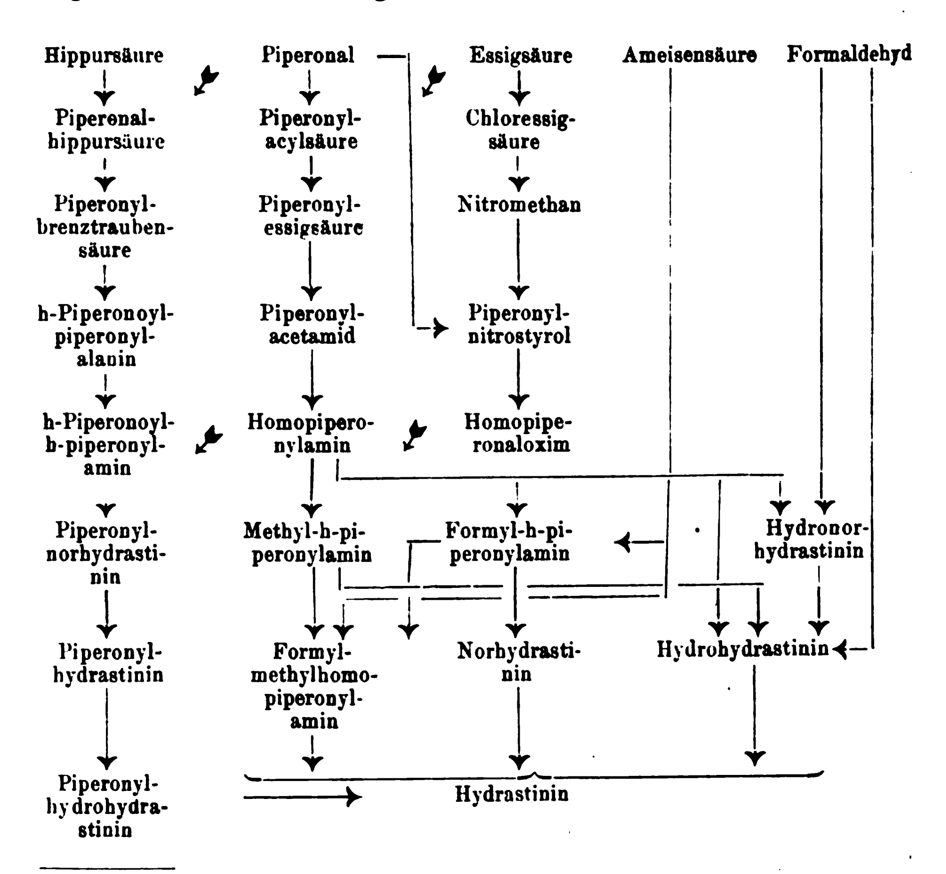
[2]) *Fritzsch*, Ann. d. Chem. Bd. 286. S. 18 (1895).

Methylendioxyisochinolin-jodmethylat $\longrightarrow$ Methylendioxy-N-Methyltetrahydroisochinolin (Hydrohydrastinin)

Das Hydrohydrastinin läßt sich nach *Freund*[1]) durch Oxydation mit Kaliumbichromat und Schwefelsäure in Hydrastinin überführen.

Synthesen des Hydrastinins.

Die verschiedenen, von *H. Decker* erschlossenen Wege, die zur synthetischen Darstellung des Hydrastinins führen, sind aus nachfolgender Zusammenstellung ersichtlich.



[1]) *Freund*, Ber. d. Deutsch. chem. Ges. Bd. 20. S. 2403 (1887).

Darstellung des Hydrastinins über Norhydrastinin.[1])

Die Darstellung des Norhydrastinins[2]) ermöglicht eine bequeme Synthese des Hydrastinins, indem durch Addition von Jodmethyl jenes tertiäre cyclische Amin (I) in die quaternären Salze (II) des Hydrastinins (II) übergeht.

I. $CH_2\langle O O \rangle$ ... H_2, H_2, N, H + JCH_3 ⟶ II. $CH_2\langle O O \rangle$ ... H_2, H_2, $N\langle J, CH_3$, H

Norhydrastinin Hydrastininjodid

III. $CH_2\langle O O \rangle$ ... H_2, H_2, NCH_3, OH H

Hydrastinin

Das **freie Hydrastinin** fällt aus der Lösung seines methylschwefelsauren Salzes, wenn man dieselbe in 15%ige, durch Eisstücke auf 0° gehaltene Natronlauge eingießt, vollständig aus, und zwar gewöhnlich zuerst flüssig, wenn aber vorher geimpft worden ist, als weißer Kristallbrei, der, auf Tontellern getrocknet und aus Petroläther umkristalisiert bei 116° schmilzt und mit dem aus der Hydrastis canadensis stammenden Hydrastinin in jeder Beziehung identisch ist.

Das **Pikrat** kristallisiert ausgezeichnet und ist infolge der charakteristischen, federförmigen Aggregate, in denen es sich ausscheidet, zur Identifizierung besonders geeignet. Schmelzpunkt 173° (ohne Zersetzung). Kalter, auch wasserhaltiger Alkohol löst das Salz schwer, warmer leicht; in Benzol ist es unlöslich.

Synthese des Hydrastinins über 1-Piperonylnorhydrastinin.[3])

H. Decker und *W. Kropp*[4]) haben gezeigt, daß sich vermittelst des Kondensationsproduktes von Piperonal mit Hippursäure die Piperonylbrenztraubensäure darstellen läßt, welche durch Einwirkung von Ammoniak in ein Homopiperonoyl-piperonyl-alanin übergeht:

$CH_2:O_2:C_6H_3 . CH_2 . CH(COOH) . NH . CO . CH_2 . C_6H_3:O_2:CH_2$.

[1]) *H. Decker*, Ann. d. Chem. Bd. 395. S. 321 (1913).
[2]) *H. Decker* und Mitarbeiter, Ann. d. Chem. Bd. 395. S. 299 (1913).
[3]) *H. Decker*, loc. cit. S. 326 (1913).
[4]) *H. Decker* und Mitarbeiter, loc. cit.

Das durch Erhitzen desselben über seinen Schmelzpunkt hinaus entstehende, um ein Molekül Kohlensäure ärmere Homopiperonoyl-homopiperonylamin gibt Piperonylnorhydrastinin. Durch Methylierung am Stickstoff und Reduktion gelangt man zu einem Tetrahydroïsochinolinderivat (I), welches durch Oxydation unter Abspaltung von Piperonal (III) Hydrastinin (II) liefert. Das Piperonal kann wiederum für eine neue Portion benutzt werden.

I. $CH_2<\genfrac{}{}{0pt}{}{O}{O}>$ H_2, H_2, NCH_3, H, $CH_2C_6H_3:O_2:CH_2$

Piperonylhydrohydrastinin

II. $CH_2<\genfrac{}{}{0pt}{}{O}{O}>$ H_2, H_2, $N(CH_3)Cl$, H +

Salz. Hydrastinin

III. $CH_2<\genfrac{}{}{0pt}{}{O}{O}>$ COH

Piperonal

Synthese des Hydrastinins aus Formylmethyl-h-piperonylamin.[1])

Verwendet man an Stelle von Homopiperonylamin sein sekundäres N-Methylderivat, so gelangt man in einer der Norhydrastininsynthese äußerlich durchaus analog verlaufenden Reaktion direkt zu den Salzen des Hydrastinins. Doch handelt es sich in erster Linie darum, eine glatte Darstellungsweise für das Monomethylhomopiperonylamin zu finden. *H. Decker* und *P. Becker* lösten das Problem auf folgende Weise: Das Amin wird zuerst durch Kondensation mit einem Aldehyd in ein Alkylidenamin verwandelt, an das nun Jodmethyl addiert wird. Durch Hydrolyse dieses quaternären Additionsproduktes entsteht glatt Monomethylhomopiperonylamin nach dem Schema:

$$RN:CHR' \longrightarrow RN(J)(CH_3).CHR' \longrightarrow RNHCH_3 + COH.R'.$$

Es hat sich gezeigt, daß diese Reaktion von allgemeiner Gültigkeit ist.

Man führt das Methylhomopiperonylamin mittelst der berechneten Menge wasserfreier Ameisensäure in das Formyl-methyl-homopiperonylamin, $CH_2:O_2:C_6H_3.CH_2.CH_2.N(CH_3).CHO$ über, erhitzt dieses 7 Stunden auf 150—160°, bis kein Wasser mehr entweicht, und entfernt die letzten Spuren Feuchtigkeit im Vakuum.

[1]) *H. Decker* und *P. Becker*, Ann. d. Chem. Bd. 395. S. 328 (1913).

Kondensation des Formyl-N-methyl-homopiperonylamins zu Hydrastinin.

1 Teil der Formylverbindung wird in siedendem Toluol gelöst und mit 5 Teilen Phosphorpentoxyd 15 Minuten zum Sieden gebracht. Man gießt das Toluol ab, zersetzt den Rückstand unter Kühlung mit Wasser, filtriert von geringen Mengen unlöslicher Bestandteile ab, neutralisiert mit Natriumcarbonat, schüttelt mit Benzol aus, trennt die wässerige Lösung ab und macht mit Natronlauge stark alkalisch. Das abgeschiedene Hydrastinin wird mit Benzol ausgeschüttelt und mit Kaliumcarbonat getrocknet.

Die Synthese ist also nach folgendem Schema verlaufen:

$CH_2 \langle {}^{O}_{O} \rangle$ [Benzolring] H, $CH_2 . CH_2$, $N . CH_3$, CO H $\longrightarrow$ $CH_2 \langle {}^{O}_{O} \rangle$ [Ringsystem] H_2, H_2, NCH_3, H OH

und zwar anscheinend glatter, als die des Norhydrastinins.

Formyläthylhomopiperonylamin,

$$CH_2 : O_2 : C_6 H_3 . CH_2 . CH_2 . N (C_2 H_5) CHO,$$

liefert bei der Kondensation mit Phosphoroxychlorid in Benzol N-Äthylnorhydrastinin.

Das Hydrastinin, welches als Hydrastinum hydrochloricum der Pharmakopöen zur Verwendung kommt, ist gegenwärtig wohl das beste Mittel gegen Blutungen innerer Organe. Seines hohen Preises wegen hat es, solange es nur aus dem Hydrastin erhalten werden konnte, nicht die Verbreitung finden können, die ihm nach seinen Eigenschaften gebührt. Für die praktische Verwendung ist das Hydrastin wenig geeignet, seiner lähmenden und strychninartig tetanisierenden Eigenschaften wegen. Dagegen erzeugt das Hydrastinin nicht Tetanus, ist auch kein Herzgift, dabei aber gefäßverengend und findet besonders bei Uterusblutungen Anwendung.

Synthetische Darstellung des Methyl-norhydrastinins.

Die Herstellung der Phenyl-äthylamin-Basen, der Ausgangsprodukte zur Darstellung von Isochinolinen, bereitet ziemlich große Mühe.

Decker[1]), gewinnt z. B. das Homopiperonylamin durch Oxydation von Piperonyl-acetamid vermittelst Hypochlorids nach *Graebes* Vorschrift in nur mäßiger Ausbeute:

$$CH_2 O_2 : C_6 H_3 . CH_2 . CH_2 . CO . NH_2 \longrightarrow CH_2 O_2 : C_6 H_3 . CH_2 . CH_2 . NH_2.$$

---

[1]) *H. Decker* und *Kropp*, Ber. d. Deutsch. chem. Ges. Bd. **42**. S. 675 (1909); *H. Decker*, Ann. d. Chem. Bd. **395**. S. 282 (1913); *A. Pictet*, Ber. d. Deutsch. chem. Ges. Bd. **42**. S. 1976 (1909).

Vorher ist dieselbe Substanz zuerst von *Semmler*[1] durch Reduktion von Homopiperonylsäurenitril:

$$CH_2O_2 : C_6H_3 . CH_2CN \longrightarrow CH_2O_2 : C_6H_3 . CH_2 . CH_2 . NH_2,$$

und von *Rosenmund*[2]) durch sukzessive Hydrierung von Piperonyliden-nitro-methan zu Homopiperonal-oxim und Homopiperylamin dargestellt worden:

$$CH_2O_2 : C_6H_3 . CH : CH . NO_2 \longrightarrow CH_2O_2 : C_6H_3 . CH_2 . CH . NOH$$
$$\longrightarrow CH_2O_2 : C_6H_3 . CH_2CH_2 . NH_2.$$

Auch *Pictet* und seine Schüler benutzten im allgemeinen letzteren Weg zur Herstellung substituierter Phenyl-äthylamin-Basen.

A. Kaufmann und *R. Radosevic* beschritten einen naheliegenden Weg, der in einfacherer Weise zu den Basen führte.[3])

Aromatische Aldehyde kondensieren sich besonders leicht mit Aceton unter Bildung von ungesättigten Ketonen, und diese können nach modernen Verfahren, namentlich nach *Paal-Skita*, beinahe quantitativ unter ausschließlicher Aufhebung der der Carbonylgruppe benachbarten Doppelbindung reduziert werden. Piperonal gibt Piperonal-aceton und weiterhin das Piperonyl-aceton:

$$CH_2O_2 : C_6H_3 . CHO \longrightarrow CH_2O_2 : C_6H_3 . CH . CH . CO . CH_3$$
$$\longrightarrow CH_2O_2 : C_6H_3 . CH_2 . CH_2 . CO . CH_3.$$

Mit Hydroxylamin reagiert dieses Keton in normaler Weise unter Bildung des Oxims. Nach Arbeiten von *Hantzsch* und *Werner* war vorauszusehen, daß infolge der abstoßenden Wirkung der Methylgruppe hauptsächlich nur syn-Piperonyl-acetoxim sich bilden würde. Tatsächlich wurde auch nur ein Körper isoliert. Bei der *Beckmann*schen Umlagerung verhält er sich jedoch nicht einheitlich entsprechend der zuerkannten Struktur, da bei der Umlagerung trotz vorsichtigen Einwirkens von Phosphorpentachlorid in der Kälte stets 3 Produkte entstehen. Aus Piperonyl-acetoxim bildet sich so neben Acetyl-homopiperonylamin (I) Methylnorhydrastinin (II) und geringere Mengen des Piperonylsäure-methylamids (III).

$$CH_2O_2 : C_6H_3 . CH_2 . CH_2 . \underset{\underset{N.OH}{\|}}{C} . CH_3 \longrightarrow CH_2O_2 : C_6H_3 . CH_2 . CH_2 . NH . CO . CH_3 \quad \text{I.}$$

$$\downarrow$$

$$CH_2O_2 : C_6H_3 . CH_2 . CH_2 . CO . NH . CH_3 \ \text{III.} \qquad CH_2O_2 : C_6H_2 \left\langle \begin{matrix} CH_2 — CH_2 \\ C(CH_3) = N \end{matrix} \right. \quad \text{II.}$$

Zweifellos geht der Bildung des Methylnorhydrastinins die des Aceto-homopiperonylamins, bzw. die des entsprechenden Imidchlorids voraus.

---

[1]) *W. Semmler*, Ber. d. Deutsch. chem. Ges. Bd. 41. S. 2752 (1908).

[2]) *K. Rosenmund*, Ber. d. Deutsch. chem. Ges. Bd. 43. S. 3412 (1910).

[3]) *A. Kaufmann* und *R. Radosević*, Ber. d. Deutsch. chem. Ges. Bd. 49. S. 675 (1916).

Quantitativ vollständiger vollzieht sich die Kondensation des Piperonyl-acetoxims zu Methylnorhydrastinin mit Phosphorpentoxyd als Kondensationsmittel, da durch die Gegenwart der Methylendioxygruppe das in Reaktion tretende Wasserstoffatom beweglicher geworden ist. Als Nebenprodukte treten auch hier Acetylhomopiperonylamin und Piperonylessigsäure-methylamid auf; das erste kann natürlich einer erneuten Kondensation unterworfen werden. Noch bessere Ausbeute an Isochinolin-Derivat liefert 3,4-Dimethoxy-benzyl-acetoxim.

$$(H_3CO)_2C_6H_3 \cdot CH_2 \cdot CH_2 \cdot C(=N \cdot OH) \cdot CH_3 \longrightarrow (H_3CO)_2C_6H_2 \begin{matrix} CH_2 \\ CH_2 \\ N \\ C \cdot CH_3 \end{matrix}$$

P i p e r o n a l a c e t o n. 100 *g* Piperonal in 200 cm^3 Aceton gelöst, werden unter kräftigem Rühren mit 3 *l* Wasser versetzt und zu dieser Emulsion unter ständigem Rühren etwa 10 cm^3 40%ige Natronlauge zugegeben. Nach einigen Stunden hat sich ein dicker Kristallbrei abgeschieden. Dieser wird abgesaugt, mit Wasser ausgewaschen und aus Alkohol umkristallisiert. Ausbeute 115 *g*. Piperonal-aceton existiert in einer weißen und einer gelben Modifikation. Nach obiger Vorschrift bildet sich vorwiegend der weiße Körper. Schmelzpunkt 107—108°. Bei der Reduktion gehen beide Formen in dasselbe Piperonyl-aceton über.

P i p e r o n y l - a c e t o n (Methylendioxy-3,4-phenyl-butanon-γ). Die Überführung des Piperonalacetons in das Piperonylaceton geschieht durch Schütteln einer Lösung des ungesättigten Ketons mit Wasserstoff unter gewöhnlichem Druck in Gegenwart von kolloidalem Palladium.

Die Reduktion erfolgt dabei unter gewissen Umständen beinahe quantitativ unter ausschließlicher Aufhebung der der Carbonylgruppe benachbarten Doppelbindung. Zur Übertragung dient ca. 1 *g* Palladiumschwarz, zu dem noch kleinere Mengen 5—10 cm^3 einer 1%igen Palladiumchlorürlösung zugefügt werden. In dem leichter lösenden Essigester verläuft die Reaktion rascher als im Alkohol und in diesem um so rascher, je größer die Verdünnung ist. Die Lösung ist nach der Absorption farblos; sie wird vom Palladium sofort abfiltriert, eingedampft und der Rückstand der Vakuumdestillation unterworfen. Piperonylaceton geht unter 12 *mm* Druck bei 164—165° über als farbloses Öl und erstarrt beim Erkalten sofort kristallinisch. Aus wenig Alkohol umkristallisiert bildet es perlmutterglänzende Blättchen, aus Äther Tafeln. Schmelzpunkt 55°. Es besitzt charakteristischen angenehmen Blütengeruch.

Das Keton ist in den organischen Lösungsmitteln leicht löslich, wenig löslich nur in Petroläther. Mit Wasserdampf ist es kaum flüchtig.

Die Darstellung des Piperonyl-acetoxims nach den gebräuchlichen Methoden macht keine Schwierigkeit. Schmilzt aus Alkohol oder Äther umkristallisiert bei 98°. Ausbeute nahezu quantitativ.

*Beckmann*sche Umlagerung der Piperonyl-acetoxime zum Acethyl-homopiperonylamin. 1 Teil Piperonyl-acetoxim wird in 10 Teilen thiophenfreiem Benzol gelöst und allmählich im Verlaufe von 2 Stunden mit der gleichen Menge feingepulvertem Phosphorpentachlorid versetzt. Es tritt sofort Reaktion unter Abscheidung von gelbgefärbten, dicken Öltropfen ein, die allmählich fest werden. Nach 3stündiger Einwirkung wird mit Eis versetzt und so lange geschüttelt, bis zwei klare Schichten sich gebildet haben.

Die Benzolschicht enthält die Umlagerungsprodukte. Nach dem Verdunsten des Benzols hinterbleibt eine kaum gefärbte Masse, die ganz einheitlich in Nadelbüscheln kristallisiert erscheint, aber trotzdem aus einem Gemisch von zwei Körpern besteht. Löst man nämlich alles in viel Äther, so kristallisieren beim langsamen Verdunsten vorerst lange, weiße Nadeln, die nach nochmaliger Reinigung aus Äther konstant bei 134° schmelzen.

Die Substanz erwies sich als Methylamid der Piperonylessigsäure, denn beim Erhitzen mit Natronlauge unter Druck auf 100° zerfiel sie glatt in Methylamin und die erwähnte Säure vom Schmelzpunkt 84°. Bei fortgesetztem Verdunsten der Ätherlösung scheiden sich dann endlich weiße, verzweigte Kristalle ab, die aus Petroläther umkristallisiert, bei 101° schmelzen.

Der Körper ist also isomer mit dem eben beschriebenen Methylamid der Piperonylessigsäure. Durch Erhitzen mit verdünnter Salzsäure im Rohr spaltet er sich in Essigsäure und Homopiperonylamin, wodurch seine Struktur als Acetylderivat der letztgenannten Base eindeutig nachgewiesen ist.

Die Trennung der beiden Körper kann auch so ausgeführt werden, daß man einen derselben vorerst durch Verseifung in seine Komponenten spaltet. Es wurde nämlich beobachtet, daß bei 100° unter Druck das Piperonylessigsäure-methylamid durch verdünnte, zirka 10%ige Salzsäure kaum angegriffen wird, während sich das isomere Acetyl-homopiperonylamin bereits in Amin und Essigsäure zerlegt. Umgekehrt erhält man beim Erhitzen mit 10%iger Natronlauge auf dieselbe Temperatur leicht die Piperonylessigsäure neben dem unveränderten Acetylhomopiperonylamin. Die wässerige Schicht enthält ein Kondensationsprodukt. Sie fluoresziert beim Verdünnen intensiv blau und zeigt schon dadurch den Gehalt an Isochinolin an. Sie wurde alkalisch gemacht, mit Äther ausgeschüttelt und dieser Lösung die Base durch verdünnte Salzsäure entzogen. Aus der eingeengten Lauge kristallisieren beim Erkalten die wohlausgebildeten Spieße des Methyl-norhydrastininchlorhydrates aus. Die Ausbeute an Piperonylessigsäure-methylamid beträgt

zirka 20%, an Acetylhomopiperonylamin zirka 45% und an Methylnorhydrastinin zirka 15% des Ausgangsmaterials. Die Menge der Isochinolinbase hat sich jedoch nach 48stündigem Stehen auf Kosten des Acetylamins etwa verdoppelt.

6,7 - Methylendioxy-1-methyl-3,4-dihydro-isochinolin (Methyl-norhydrastinin). 10 *g* des Piperonylacetoxims werden in 100 cm^3 Toluol gelöst, dann auf 20 *g* Phosphorpentoxyd gegossen und unter beständigem Schütteln zum Sieden erhitzt. Nach einer halben Stunde wird noch einmal etwa 10 *g* Anhydrid zugefügt und eine Stunde im Sieden erhalten. Das Pentoxyd ballt sich hierbei allmählich zusammen und färbt sich schwach gelbbraun. Nach dem Erkalten wird das Toluol abgegossen, der Bodensatz vorsichtig mit Eiswasser angerührt, bis alles in Lösung gegangen ist, und dann diese nochmals mit Toluol ausgeschüttelt. Beim Übersättigen der Lauge mit Alkali bildet sich nun ein weißer, allmählich erstarrender Niederschlag, der mit Äther erschöpfend extrahiert wird. Die Ätherlösung wird mit festem Kali getrocknet und hinterläßt nach dem Abdunsten das Methyl-norhydrastinin beinahe rein in verzweigten, langen Nadeln. Sie lassen sich aus Ligroin umkristallisieren und sind dann vollständig weiß. Schmelzpunkt 92°.

Mit Säuren gibt das Derivat leicht farblose Lösungen, die namentlich in großer Verdünnung eine intensiv blaue Fluoreszenz aufweisen. Von den Salzen ist das Chlorhydrat charakteristisch, welches aus absolutem Alkohol in dicken Prismen anschießt. Es schmilzt bei 242°. Das Perchlorat ist in kaltem Wasser schwer löslich und kristallisiert in langen, breiten Nadeln.

Darstellung des Hydrastinins aus Kotarnin.[1])

Hydrokotarnin (I), aus Kotarnin bei der Reduktion mit Natrium-Amalgam und verdünnter Salzsäure dargestellt, wobei etwas Bishydrokotarnin (Schmelzpunkt 163—164°) als Nebenprodukt entsteht, liefert bei der Reduktion mit Natrium und siedendem Amylalkohol unter Verlust des Methoxyls Hydrohydrastinin (II), womit ein einfacher Weg vom Narkotin zum Hydrastin erschlossen ist.

I. $CH_2\langle^{O}_{O}$ (Ring mit CH_3O, CH_2, $N.CH_3$, CH_2, CH_2)

II. $CH_2\langle^{O}_{O}$ (Ring mit CH_2, $N.CH_3$, CH_2, CH_2)

[1]) *F. L. Pyman* und *F. G. P. Remfry*, Journ. Chem. Soc. Vol. **101**, p. 1595 (1912).

Gnoskopin = racem. Narkotin.

$C_{22}H_{23}NO_7$.

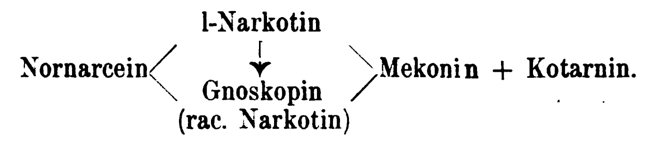
Dieses mit dem Narkotin isomere Alkaloid wurde im Jahre 1878 von *Smith* im Opium aufgefunden, und zwar ist es in den Mutterlaugen von der Reindarstellung des Opiums vorhanden.[1]) Es ist optisch inaktiv und wird zweckmäßig in der Weise umkristallisiert, daß man seine Auflösung in der zureichenden Menge Chloroform mit dem mehrfachen Volumen Alkohol versetzt. Auf diese Weise erhält man ein Produkt, das bei 232—233° schmilzt.

Charakterisierung des Gnoskopins als racemisches Narkotin.[2])

Die Vermutung, daß Gnoskopin als racemisches Narkotin anzusprechen sei, wurde von *Rabe* und *Mc Millan* näher geprüft und sie fassen die erhaltenen Resultate folgendermaßen zusammen. Aus der Gleichheit der prozentischen Zusammensetzung, aus den übereinstimmenden Resultaten der Molekulargewichtsbestimmungen, aus dem gleichen Verhalten gegenüber Säuren und Alkalien, aus dem gleichen Verlauf einer ganzen Reihe chemischer Umwandlungen, endlich aus der Inaktivierung des Narkotins zu Gnoskopin durch Erhitzen mit absolutem Alkohol unter Druck und aus der Zerlegung des Gnoskopinmethyl-bromkampfersulfonats ergibt sich, daß das Gnoskopin als racemisches Narkotin aufzufassen ist. Wahrscheinlich ist das Gnoskopin nicht ursprünglich im Mohnsaft enthalten, sondern entsteht bei der Aufarbeitung des Opiums durch Racemisierung aus Narkotin.

Das Narkotin enthält zwei asymmetrische Kohlenstoffatome. Es sind daher vier optisch aktive und zwei racemische Formen möglich. Es ist bisher unentschieden, welche dieser Formen im linksdrehenden Narkotin und in dem optisch-inaktiven Gnoskopin vorliegt.

Die Spaltungen des Gnoskopins verlaufen in ganz der gleichen Weise wie die des Narkotins und es gilt das Schema:



Gnoskopinmethyl-bromkampfersulfonat, $C_{33}H_{40}O_{11}NBrS$,

gewinnt man durch Umsetzung von Narkotinjodmethylat mit bromkampfersulfosaurem Silber in wässerig-alkoholischer Lösung. Das Salz

---

[1]) *Smith*, Pharmac. Journ. Trans. [3.] T. 9. p. 82 (1874); T. 52. p. 794 (1893).

[2]) *P. Rabe* und *A. Mc Millan*, Ber. d. Deutsch. chem. Ges. Bd. 43. S. 800 (1910).

ist in Fraktionen von verschiedenem Drehungsvermögen zerlegbar. Die Drehungsrichtung dieser Fraktionen ist die nämliche wie beim Salz aus Narkotin.

Synthese des Gnoskopins.[1])

Kotarnin und Mekonin, die beide synthetisch zu erhalten sind (s. S. 369, 371), kondensieren sich, in Methylalkohol gelöst, zu Gnoskopin, wenn man diese Lösung $6^1/_2$ Stunden kocht oder einen Monat bei gewöhnlicher Temperatur stehen läßt; die Anwendung von Kaliumcarbonat als Kondensationsmittel verschlechtert die Ausbeute; das synthetische Produkt kristallisiert in farblosen Nadeln aus Methylalkohol und schmilzt bei 229°. Die Zerlegung in die aktiven Narkotine gelingt mittelst der Bromkampfersulfosäuren.

Ähnlich dem Nitromekonin[2]) kondensieren sich auch die Halogenmekonine außerordentlich viel leichter mit Kotarnin als Mekonin selbst.

Chlormekonin[3]) (I) aus Mekonin in Eisessig beim Einleiten von Chlor. — Brommekonin entsteht bei Einwirkung von Brom auf die heiße Lösung von Mekonin in Eisessig. — Jodmekonin, $C_{10}H_9O_4J$, aus Mekonin in siedendem Eisessig und Jodmonochlorid oder aus Nitromekonin beim Reduzieren mit Zinn und Salzsäure und Behandeln des diazotierten Amins mit Jodkalium. Die letzte Bildung schließt einen Konstitutionsbeweis ein, da die Konstitution des Nitromekonins aus der Oxydation zur Nitrohemipinsäure, die auch aus Nitroopiansäure entsteht, folgt.

I. OCH_3; CH_3O; CO; CH_2; O; Cl

II. OCH_3; OCH_3; Cl; CO; $CH.O$; CH_3O CH; O; $N.CH_3$; CH_2; O; CH_2; CH_2

---

1) *W. H. Perkin jun.* und *R. Robinson*, Journ. Chem. Soc. Vol. 99. p. 775 (1911).
2) *Hope* und *Robinson*, Proc. Chem. Soc. Vol. 26. p. 228 (1911).
3) *Anderson*, Ann. d. Chem. Bd. 98. S. 44 (1856).

Chlorgnoskopin, $C_{22}H_{22}O_7NCl$ (II), entsteht aus Chlormekonin in Methylalkohol bei dreistündigem Kochen mit Kotarnin.

	Aussehen	Schmelzpunkt	Löslichkeit			
			sehr schwer	schwer	ziemlich leicht	leicht
Chlormekonin	Kristalle aus Eisessig	183°	Alkohol	—	—	—
Brommekonin	Nadeln aus Alkohol	176°	—	—	—	—
Jodmekonin	Nadeln aus Alkohol	124°	—	—	—	—
Chlorgnoskopin $C_{22}H_{22}O_7NCl$	Farblose Nadeln aus Alkohol	187°	Methylalkohol	—	verdünnte Säuren	—
Bromgnoskopin $C_{22}H_{22}O_7NBr$	Prismen aus Alkohol	188—189°	Äther, Alkohol	—	Benzol, Essigester	Chloroform, verdünnte Säuren
Jodgnoskopin $C_{22}H_{22}O_7NJ$	farblose Prismen aus Alkohol	170°	—	—	—	—
Jodmethylat	gelbliche Prismen aus Methylalkohol	190 bis 195°	—	—	—	—

Synthese des β-Gnoskopins.[1]

Das durch Kondensation von Nitromekonin und Kotarnin entstehende Anhydrokotarninnitromekonin (I) sollte Nitrognoskopin sein; entfernt man aber die Nitrogruppe, so erhält man eine offenbar stereoisomere Verbindung, die als β-Verbindung von dem im Vorhergehenden behandelten α-Gnoskopin unterschieden werden soll. Durch langes Er-

[1]) *E. Hope* und *R. Robinson*, Journ. Chem. Soc. Vol. **105**. p. 2085 (1914).

hitzen mit wässerigem Alkohol kann die β-Verbindung zum Teil in die α-Verbindung umgelagert werden. Der Unterschied der beiden Gnoskopine bleibt in den Jodderivaten, die bei der Reduktion die entsprechenden Gnoskopine liefern, erhalten. Von den drei jetzt bekannten Gnoskopinsynthesen ist die Reduktion des aus Kotarnin und Jodmekonin entstehenden Jod-α-Gnoskopins die beste. Eine Zerlegung des α-Gnoskopins in aktive Komponenten ist noch nicht gelungen.

I. CH_3O, CO, CH_3O, O, O_2N, CH, CH_3O, CH, O, $N.CH_3$, CH_2, O, CH_2, CH_2

II. $C_8H_6O_3.CH$ — $CH.C_6H_2(OCH_3)_2$; C_2H_4 — $N.CH_3$; O—CO

Nitro-β-gnoskopin, $C_{22}H_{22}O_9N_2$ (I), aus 5 *g* Nitromekonin in 150 *cm*^{3} siedendem Alkohol und 5 *g* Kotarnin beim Kochen in 10 Minuten; es ist basisch, wird beim Kochen mit Eisessig in Kotarnin und Nitromekonin gespalten.

Nitro-narcein, $C_{23}H_{26}O_{10}N_2$, aus Nitro-β-gnoskopinjodmethylat beim Erwärmen mit Wasser und Silberchlorid und Zersetzen des kalten Filtrats mit verdünntem Kaliumhydroxyd. — Amino-β-gnoskopin, $C_{22}H_{24}O_7N_2$, aus 10 *g* Nitro-β-gnoskopin in 50 *cm*^{3} Eisessig, etwas granuliertem Zinn und 25 *g* Zinnchlorür in 30 *cm*^{3} konzentrierter Salzsäure unterhalb 15^0 in 6 Stunden. — Hydrazino-β-gnoskopin, $C_{22}H_{25}O_7N_3$ aus 6 *g* in 50 *cm*^{3} konzentrierter Salzsäure diazotiertem Amino-β-gnoskopin und 20 *g* Zinnchlorid in 40 *cm*^{3} Salzsäure in 1 Stunde. — Jod-β-gnoskopin, $C_{22}H_{22}O_7NJ$, aus 3 *g* in 30 *cm*^{3} konzentrierter Salzsäure diazotiertem Amino-β-gnoskopin 100 *cm*^{3} Wasser und 20 *g* Kaliumjodid in 150 *cm*^{3} Wasser. — β-Gnoskopin, $C_{22}H_{23}O_7$ (II) aus 2,5 *g* Hydrazino-β-gnoskopin in 8 *cm*^{3} Eisessig und 50 *cm*^{3} Wasser bei Einwirkung von 60 *cm*^{3} gesättigter Kupferacetatlösung; aus 1,5 *g* Jod-β-gnoskopin in 75 *cm*^{3} siedendem Methylalkohol bei $^1/_2$stündigem Erhitzen mit Aluminium-Amalgam aus 5 *g* Aluminium-Folie. — Hydrochlorid, aus Eisessig mit gasförmigem Chlorwasserstoff.

	Aussehen	Schmelzpunkt	Löslichkeit			
			sehr schwer	ziemlich schwer	leicht	sehr leicht
Nitro-gnoskopin	kanariengelbe Prismen aus Trichloräthylen	191°	in vielen organischen Flüssigkeiten	—	—	—
Nitro-narcein	mikr. orange Blättchen aus Wasser	160—170° zers. bei höh. T.	—	heißes Wasser	Säuren u. Alkalien	—
Amino-β-gnoskopin-	farblose Prismen aus Essigester	205°	Äther, Petroläther	—	Chloroform, Pyridin	—
Hydrazino-β-gnoskopin	farblose Prismen aus Chloroform + Methylalkohol	202—204° u. Z.	—	—	—	—
Jod-β-gnoskopin	farblose Prismen aus Alkohol	185°	—	—	verdünnte Säuren	—
β-Gnoskopin	farblose Prismen aus Alkohol	180°	—	—	—	—
Hydrochlorid		86—88° nach dem Trocknen im Vak. über H_2SO_4 224—226°	—	—	—	—
Nitrat	mikr. Prismen	—	—	—	—	—
Pikrat	gelbe Prismen aus Alkohol	199—201° u. Z.	—	—	—	Aceton

Narcein:

CO — — — — — — — — (Benzolring) . O CH_3

CH_3 O CH_2 HOOC O CH_3

CH_2 $<^{O}_{O}>$ (Benzolring) N $<^{CH_3}_{CH_3}$

CH_2

CH_2

M. Freund[1]) hat für das Narcein auf Grund eingehender Untersuchungen die vorstehende Formel abgeleitet, nach der es als substi-

[1]) *M. Freund* und Mitarbeiter, Ann. d. Chem. Bd. 277. S. 20 (1893); Bd. 286. S. 248 (1895). Ber. d. Deutsch. chem. Ges. Bd. 40. S. 194 (1907).

tuiertes Phenylbenzylketon erscheint. Damit stehen auch alle seine Reaktionen in bestem Einklang.

Das Narcein bildet weiße Kristalle vom Schmelzpunkt 171° und findet sich nur in kleiner Menge (0,1%) im Opium.

Das bei 100° vollkommen entwässerte Narcein schmilzt schon bei 140—145°.

Bei der Gewinnung des Morphins nach dem später zu behandelnden Verfahren von *Robertson-Gregory* findet sich das Narcein neben anderen Alkaloiden in der dunkelgefärbten Mutterlauge vom Morphin- und Kodeinhydrochlorid. Man übersättigt dieselbe mit Ammoniak und fällt mit Bleizucker. Nach Entfernung des überschüssig zugesetzten Bleies aus dem Filtrate wird die vom Bleisulfat abfiltrierte Lösung konzentriert, wobei schließlich ein Gemenge von Narcein und Mekonin kristallisiert. Dieses Gemenge kann mittelst Äther in seine Bestandteile getrennt werden, da derselbe nur das Mekonin aufnimmt, während das Narcein ungelöst zurückbleibt. Letzteres läßt sich durch Umkristallisieren aus kochendem Wasser reinigen.

Konstitutionsaufklärung und Abbaureaktionen.

Beckett und *Wright*[1]) erhielten durch Oxydation des Narceins mit Kaliumbichromat und Schwefelsäure Trimethylamin neben Hemipinsäure.

Freund und *Frankforter*[2]) gelangten durch Einwirkung starker Alkalien auf Narcein zu gut charakterisierten Salzen desselben. Durch Analyse von solchen wiesen sie nach, daß der freien Base die Formel $C_{23}H_{27}NO_8 . 3H_2O$ zukommt. Aus der Bildung der Alkalisalze und der Narceinester ergab sich die Anwesenheit einer Carboxylgruppe im Molekül.

Durch Einwirkung von Phenylhydrazin und Hydroxylamin auf Narcein gelang die Darstellung eines Phenylhydrazons und eines Oxims, ein Beweis für das Vorhandensein der Ketogruppe.

Nach der *Zeisel*schen Methode konnte *Freund* im Narcein drei Methoxyle nachweisen.

Umwandlung des Narkotins in Nornarcein.[3])

Das Narkotinjodmethylat geht nach den Erfahrungen *Rosers*[4]) durch Erhitzen mit Alkalien in das Narcein über. Diese Reaktion ist ein Analogon zur Überführung des Cinchoninjodmethylats in Methylcinchotoxin: in beiden Fällen wird die Ringöffnung begleitet von dem

[1]) *Beckett* und *Wright*, Journ. chem. Soc. Vol. **29**. p. 467 (1876).

[2]) Ann. d. Chem. Bd. **277**. S. 20 (1893).

[3]) *P. Rabe*, Ber. d. Deutsch. chem. Ges. Bd. **40**. S. 3282 (1907).

[4]) *Roser*, Ann. d. Chem. Bd. **247**. S. 167 (1888); *Freund* und *Frankforter*, Ann. d. Chem. Bd. 277. S. 57 (1893).

Verschwinden eines alkoholischen Hydroxyls und dem gleichzeitigen Auftreten einer Ketongruppe; beim Narkotin geht dieser Ketonbildung natürlicherweise eine hydrolytische Aufspaltung des Lactonrings voraus.

Neben der Ketonbase treten noch andere Produkte auf, so daß hier verwickeltere Verhältnisse wie bei den Chinaalkaloiden vorliegen. Das Resultat der bisher angestellten Versuche läßt sich kurz nach folgendem Schema:

Narkotin ⟶ Gnoskopin ⟨ Ketonbase (Nornarcein) / Kotarnin + Mekonin

veranschaulichen.

Als erstes Reaktionsprodukt erscheint das Gnoskopin.

[Strukturformeln: Narkotin (I) ⟶ Nornarcein (II); Gruppen: O, CH_2, H_2C, CH_2, $N.CH_3$, O, CH, CH_3O, CH.O, .CO, $.OCH_3$, OCH_3 ⟶ O, CH_2, H_2C, CH_2, $NH.CH_3$, O, CH_2, CO, .COOH, $.OCH_3$, OCH_3]

Narkotin
I

Nornarcein
II

Endlich treten unter den Reaktionsprodukten, wie man von vornherein erwarten mußte, die bekannten Bruchstücke des Narkotins, Kotarnin und Mekonin, auf.

Nornarcein $C_{22}H_{25}O_8N$. Diese Ketonbase (Formel II) ist optisch inaktiv. Sie gleicht vollkommen dem Narcein. Aus ihrer alkalischen Lösung wird sie durch Kohlensäure in farblosen, weichen, seideglänzenden, verfilzten Nädelchen abgeschieden, die lufttrocken 3 Moleküle Kristallwasser enthalten und in diesem Zustande auffallenderweise keinen konstanten Schmelzpunkt zeigen. Sie schmelzen zwischen 205 und 222° u. Z. Beim Erhitzen auf 105° gibt die kristallwasserhaltige Verbindung 3 Moleküle Wasser ab und dabei erniedrigt sich der Zersetzungspunkt auf 147°. Die Substanz ist dann äußerst hygroskopisch. Beide Substanzen lösen sich spielend in siedendem Alkohol, aber schon nach wenigen Sekunden scheidet sich eine höher schmelzende, wasser- und alkoholfreie Modifikation in Form prismatischer Kristalle ab, die scharf bei 229° ebenfalls unter Zersetzung schmelzen. Worauf diese merkwürdige Änderung der Eigenschaften beim Umlösen aus Alkohol beruht, läßt sich noch nicht sicher angeben. Auch das aus Alkohol gewonnene Präparat besitzt die Formel $C_{22}H_{25}O_8N$, löst sich in Alkalien

und liefert beim Wiederausfällen mittelst Kohlensäure die ursprüngliche kristallwasserhaltige Modifikation zurück. Diese Rückverwandlung kann auch durch einfaches Umkristallisieren aus Wasser erreicht werden.

Aus der Umwandlung des Narkotins in Narcein konnte geschlossen werden, daß letzteres dem ersteren in seiner Konstitution nahe stehe. Bezüglich der Stellung der Substituenten im Benzolkern des Narceins, an dem die Kette $- CH_2 . CH_2 . N(CH_3)_2$ haftet, konnte zunächst nichts Bestimmtes gesagt werden, so lange diese gleiche Frage auch für Narkotin noch ungelöst war. Nur die Anlagerungsstelle der Seitenkette $- CH_2 . CH_2 . N(CH_3)_2$ war ohne weiteres selbstverständlich.

Als dann durch die Arbeit von *Freund* und *Becker* über Kotarnin (siehe dieses) die Stellung der Substituenten in dieser Verbindung festgestellt war, ergab sich daraus die Konstitution von Narkotin und auch von Narcein. Immerhin war es für die vollständige Erledigung letzterer Frage noch von Bedeutung, aus Narcein ähnliche Umwandlungsprodukte zu erhalten, wie sie beim Abbau des Narkotins entstehen. Wichtig in dieser Hinsicht war die Auffindung des Aponarceins und dessen Umlagerung in Narcindonin.

Aponarcein, Schmelzpunkt 112—115°, entsteht durch Behandeln von Narcein mit Phosphoroxychlorid, wobei sich Wasser abspaltet. Nach *Freund* ist das Aponarcein ein Lacton der Formel I, da es beim Behandeln mit Alkali das Narcein regeneriert.

$O . CH_3$; $-O . CH_3$; $-CO$; O ; $C{=}CH-(C_{12}H_6NO_3)$

Aponarceiu nach *Freund*
I

$O . CH_3$; $-O . CH_3$; CO ; $OC-CH-(C_{12}H_{16}NO_3)$

Narcindonin von *Freund*
II

Dieser Auffassung zufolge ist das Aponarcein als substituiertes Benzylidenphtalid zu behandeln und läßt sich ebenso wie das letztere in eine isomere, durch intensiv rote Färbung ausgezeichnete Verbindung II verwandeln, die ihren Eigenschaften zufolge als ein Substitutionsprodukt des Phenylindandions zu betrachten ist. *Freund*[1]) gibt ihr — um ihre Beziehung zum Indan anzudeuten — den Namen N a r c i n d o n i n. Mit Brom liefert sie Bromnarcindonin, das leicht zerfällt in Hemipinsäure und Hydrokotarnin-brommethylat. Dieser Zerfall beweist die obige Konstitution der Base.

[1]) *M. Freund,* Ber. d. Deutsch. chem. Ges. Bd. **40.** S. 198 (1907); Bd. **42.** S. 1084 (1909).

Der Abbau von Narcein über das Narcindonin und dessen Bromderivat zur Hemipinsäure und zum Hydrokotarnin-brommethylat erklärt sich gut unter der Annahme der für das Narcein aufgestellten Formel und ist insbesondere ein Beweis für das Vorhandensein einer mit einem Carbonyl verbundenen Methylengruppe. Die Anwesenheit der Gruppe — $CO.CH_2$ — ließ sich auch durch Einwirkung von Äthylnitrit auf Narcein feststellen. Dabei bildet sich Isonitrosonarcein, das unter gewissen Bedingungen unter Bildung von Hemipinsäure und Trimethylamin zerfällt.

Die obige Formel des Narceins ist also nicht nur begründet auf der Synthese des Narceins aus Narkotin, sondern auch darauf, daß beim Abbau des Narceins Verbindungen entstehen, die als Spaltprodukte des Narkotins seit langem bekannt und erforscht sind.

Berberin:

```
                               O—CH₂
                               |   |
                               C   |
                             //  \ |
                          HC       CO
           HC      CH      C|      ||
     HC//    \C/    \\C/    \\    /CH
      |       ||       |        |C
      |       ||       |        |
   CH₃C\\    /C\     //N\     /CH₂
          C       CH |    CH₂
     CH₃O            OH
```

Das Berberin kann außer nach der vorstehenden Formel mit der Gruppe — $CH = N(OH)$ — CH_2 — auch als Aldehyd mit den Gruppen — $CH:O$ und — NH — CH_2 — reagieren, wenn auch die Aldehydabkömmlinge von geringer Beständigkeit sind. Das Berberiniumhydroxyd von obiger Formel ist nur in Lösung bekannt, dagegen in fester Form nicht existenzfähig, da es beim Eindunsten der Lösungen unter gleichzeitiger tiefgehender Zersetzung in die Pseudoform mit der Aldehydgruppe übergeht; doch leiten sich von ihm verschiedene Berberinderivate ab.[1])

Das Berberin ist eines der wenigen Alkaloide, die sich in ganz verschiedenen Pflanzenfamilien vorfinden. Es ist im Jahre 1826 aus der Rinde von Xanthoxylum clava Herculis von *Chevallier* und *Pelletan* dargestellt worden, welche ihm den Namen „Xanthopicrit" gaben. *Buchner* bemerkte es 1837 in der Wurzel der Berberitze. *Perrins* gewann es aus der Wurzel von Hydrastis canadensis, wo es das Hydrastin begleitet. Andere Beobachter begegneten ihm auch in einer großen

---

[1]) *J. Gadamer*, Über das Berberin. Arch. d. Pharm. Bd. 243. S. 31 (1905).

Zahl von Pflanzen aus den Gattungen Coptis, Cocculus, Coccinium, Coclocine, Geoffroya etc.

Zur Darstellung von Berberin aus der Wurzelrinde von Berberis vulgaris[1]) wird der durch Digestion mit warmem Wasser erhaltene Auszug verdampft, der Rückstand mit Alkohol ausgezogen und die alkoholische Lösung zur Kristallisation eingeengt. Die kristallinische Masse wird zuerst durch Auswaschen mit kaltem Wasser und Abpressen von einem Teil der Mutterlauge befreit. Hierauf stellt man durch Auflösen in Säure ein Salz dar, das durch Umkristallisieren gereinigt wird und aus dem man schließlich das Berberin mittelst einer Base abscheidet.

Die vielfach als Arzneimittel gebrauchte Columbowurzel wird zur Gewinnung von Berberin mit Alkohol extrahiert und das alkoholische Extrakt nach dem Abdampfen und Trocknen in der Wärme mit Kalkwasser behandelt. Beim vorsichtigen Neutralisieren mit Salzsäure entsteht in der braunroten Lösung ein gefärbter amorpher Niederschlag. Nach dem Übersättigen mit Salzsäure scheidet sich aus dem Filtrat beim mehrtägigen Stehen eine Kristallisation von Berberinchlorhydrat ab.

Nach *Merril*[2]) wird das wässerige Extrakt der Wurzel von Hydrastis canadensis mit Alkohol ausgezogen. Man versetzt die Tinktur mit etwas Wasser, destilliert den größten Teil des Alkohols ab und säuert die Flüssigkeit mit Schwefelsäure an. Das beim Stehen kristallisierende Berberinsalz wird in Wasser gelöst und mit etwas überschüssigem, frisch gefälltem Bleioxyd digeriert. Aus dem Filtrat kristallisiert Berberin aus.

Zur Reindarstellung des Berberins aus dem Rohprodukt wird zweckmäßig die schwer lösliche Acetonverbindung, $C_{20}H_{17}NO_4 . C_3H_6O$, benutzt. Sie fällt als zitronengelbes Kristallpulver aus, wenn man eine heiße Lösung von 50 *g* kristallisiertem Berberinsulfat in 1 *l* Wasser mit 500 *g* Aceton und Natronlauge bis zur alkalischen Reaktion versetzt. Um daraus das Berberin wieder abzuscheiden, kocht man 2 *g* der Verbindung mit 50 cm^3 absolutem Alkohol und 5 cm^3 Chloroform während 12 Stunden. Nach dem Verdunsten des Lösungsmittels wird der Rückstand aus Wasser umkristallisiert.

Das so gereinigte Berberin bildet gelbbraune Nadeln oder feine Prismen, die 6 Moleküle Kristallwasser enthalten. Es schmilzt bei 145°, zersetzt sich oberhalb 150° und ist inaktiv. In heißem Wasser und Alkohol ist es leicht, in Äther, Essigäther, Benzol, Chloroform und Ligroin schwer löslich.

Zum **qualitativen Nachweis des Berberins**[3]) lassen sich folgende Reaktionen verwerten. Kaliumjodid gibt einen gelben, sehr schwer lös-

[1]) *J. A.* und *L. A. Buchner,* Ann. d. Chem. u. Pharm. Bd. **24**. S. 228.
[2]) *Merril,* Jahresber. **1864**. S. 452.
[3]) *E. Richter,* Arch. d. Pharm. Bd. **252**. S. 192 (1914).

lichen Niederschlag, Kaliumwismutjodid eine braunrote, Pikrinsäure und Quecksilberchlorid eine gelbe Fällung, Chlorwasser eine rote Färbung. Die heiße Lösung eines Berberinsalzes scheidet auf Zusatz von Aceton und Natronlauge beim Erkalten blaßgelbe bis braungelbe Nadeln von Acetonberberin aus. Mischt man einige Tropfen der Berberinsalzlösungen mit 100 *cm*³ rauchender Salzsäure und 1—2 Tropfen einer 3%igen Wasserstoffsuperoxyd-Lösung, so entsteht beim Umschütteln eine violettrote bis rötlichviolette Färbung, die noch in einer Verdünnung von 1:1000 deutlich erkennbar ist. Schnitte von berberinhaltigen Drogen zeigen in 1%iger Salpetersäure unterm Mikroskop die Bildung von büschelförmig angeordneten Kristallen des Berberinnitrats.

Zur **quantitativen Bestimmung**[1]) eignet sich am besten die gravimetrische Bestimmung mittelst Pikrolonsäure. Berberin wird in ätherischer Lösung durch Pikrolonsäure quantitativ gefällt und die entstehenden Pikrolonate zeigen eine gleichmäßige Zusammensetzung. Das Berberinpikrolonat, $C_{20}H_{18}O_4N \cdot C_{10}H_8(NO_2)_2ON_2$, ist ein gelbes, in Wasser und Äther unlösliches, in Alkohol sehr schwer lösliches Pulver, welches beim Erhitzen (ohne einen scharfen Schmelzpunkt zu zeigen) unter Zersetzung und Rotfärbung schmilzt, dann verpufft und verbrennt.

Zur Bestimmung des Berberins in der Wurzelrinde von Berberis vulgaris erschöpft man 2,5 *g* derselben im Soxhletapparat mit Alkohol, befreit den Auszug vom Alkohol, löst den Rückstand in 15 *g* Wasser, versetzt die Lösung mit 10 *cm*³ 15%iger Natronlauge und 60 *g* Äther, schüttelt $^1/_4$ Stunde und setzt 1 *g* Traganth hinzu. Nach erfolgter Klärung der Flüssigkeit versetzt man 24 *g* der klaren, ätherischen Flüssigkeit (= 1 *g* Droge) mit 5 *cm*³ einer ätherischen, zirka $^1/_{10}$-n-Pikrolonsäurelösung, saugt den Niederschlag auf einem Goochtiegel ab, wäscht mit 5 *cm*³ eines Gemisches aus 1 Teil Äther und 2 Teilen Alkohol nach, trocknet und wägt. Die erhaltene Zahl gibt, mit 56,1 multipliziert, den Prozentgehalt der Droge an Berberin an.

Eine titrimetrische Bestimmung durch Rücktitrierung der nicht verbrauchten Pikrolonsäure mit $^1/_{10}$-n-Kalilauge in Gegenwart von Poirierblau ist möglich, aber weniger zu empfehlen, als die gravimetrische Bestimmung.

Eine genaue **Bestimmung des Berberins und Trennung von Hydrastin** in der Gelbwurz wird durch die Verwertung der Tatsache ermöglicht, daß der mit Kaliumquecksilberjodidlösung erhaltene Berberinniederschlag in Alkohol unlöslich, der Hydrastinniederschlag dagegen sehr leicht löslich ist.

6 *g* der gepulverten Droge werden mit 60 *g* 95%igem Alkohol 48 Stunden unter zeitweiligem Schütteln stehen gelassen, sodann 50 *g* des Extrakts abfiltriert und mit angesäuertem *Mayer*schen Reagens im

Überschuß versetzt (etwa 50 *g*). Der entstandene Niederschlag wird abfiltirert, durch dreimaliges Aufgießen von 50%igem Alkohol, der ein wenig *Mayer*sches Reagens enthält, dann mit kaliumquecksilberjodidhaltigem Wasser gewaschen und samt Filter in einen Schütteltrichter gebracht und 5 Minuten geschüttelt. Nach Zusatz von 5 *g* Chlornatrium und 150 cm^3 Äther wird $^1/_2$ Stunde geschüttelt, 5 Stunden stehen gelassen und schließlich nochmals 5 Minuten geschüttelt. 100 cm^3 der klaren ätherischen Berberinallösung werden abpipettiert und mit überschüssiger ätherischer Pikrolonsäurelösung versetzt. Das entstandene Berberinpikrolonat saugt man auf einem Goochtiegel ab, wäscht mit Äther nach, trocknet bei 110° und wägt. Aus den Molekulargewichten für Berberinpikrolonat, 600,25 und für Berberin 353,26 und dem gefundenen Gewicht berechnet man das Berberin.[1])

Zur Trennung von Berberin und Hydrastin läßt sich an Stelle von Kaliumquecksilberjodid auch Kaliumjodid in wässeriger Lösung verwenden. 6 *g* Droge werden mit 60 *g* Wasser $^1/_4$ Stunde auf dem Wasserbade erhitzt und nach Ersatz des verdampften Wassers 48 Stunden stehen gelassen. 50 *g* des abgepreßten und abfiltrierten Extraktes versetzt man mit überschüssiger Kaliumjodidlösung, filtriert das gefällte Berberinhydrojodid ab, wäscht mit kaliumjodidhaltigem Wasser nach, solange das Filtrat noch Alkaloidreaktionen zeigt, und behandelt dann den Niederschlag genau so wie den mit Kaliumquecksilberjodid erhaltenen, nur daß man sich zum Ausschütteln des Berberinaldehyds eines 10 : 1 hergestellten Äther-Alkohol-Gemisches bedient.

Unter Anwendung der geschilderten Methoden für die Berberinbestimmung und der Methoden von *Keller-Rusting-Fromme* und *van der Waal* für die Hydrastinbestimmung wurde in Korneuburg bei Wien kultivierte Hydrastis canadensis untersucht. Es wurden gefunden in den Nebenwurzeln 1,9% Hydrastin, 2% Berberin, im Wurzelstock 3,77% Hydrastin, 3% Berberin, in den Blattspreiten 0,77% Hydrastin, 0,55% Berberin, in den Sproßachsen und Blattstielen 1,12% Hydrastin, 1,18% Berberin.

Zum mikrochemischen Nachweis von Hydrastin und Berberin[2]) dient eine wässerige Pikrolonsäurelösung. Vorversuche ergeben, daß Pikrolonsäure noch in einer Hydrastinchloridlösung 1 : 15.000, in einer Berberinsulfatlösung 1 : 30.000, in einer Hydrastininchloridlösung 1 : 500 Niederschläge beim Reiben der Glaswandung hervorruft. Ein Tropfen einer 1%igen wässerigen Hydrastinchloridlösung gibt mit einem Tropfen Pikrolonsäurelösung auf dem Objektträger einen amorphen, gelben Niederschlag, der durch gelindes Er-

[1]) *R. Wasiky* und *Marianne Joachimowitz,* Arch. d. Pharm. Bd. 255. S. 497 (1918).

[2]) *A. Mayrhofer,* Pharm. Post. Bd. 47. S. 547 (1914).

wärmen unter Zusatz von einem Tropfen Alkohol kristallinisch wird. Die größeren Kristalle erscheinen unterm Mikroskop hellgelb, die kleineren fast farblos und bilden ziemlich breite, an den Enden wie abgebrochen oder gespalten erscheinende Nadeln, oft mit pinselartigen Ansätzen. Diese Nadeln bilden Kreuze, kleine Sterne, Rosetten und rutenförmige Büschel.

Eine 1%ige Berberinsulfatlösung gibt bei dem gleichen Verfahren intensiv gelb gefärbte Kristalle in Form zierlicher, reich verzweigter Dendriten, Sterne mit gelbem Mittelpunkt und langen Fäden. Daneben finden sich auch gelbe, schollenförmige Klumpen und bisweilen auch feine, viereckige Blättchen.

Aus einer 1%igen Hydrastininchloridlösung konnten Sternchen mit langen, dünnen Fäden erhalten werden.

Während die Resultate in Lösungstropfen unter Anwendung wässeriger Pikrolonsäurelösungen nicht besonders befriedigend waren, konnten mit Hilfe eines Gemisches aus 2 Teilen gesättigter, wässeriger Pikrolonsäurelösung, 1 Teil Glyzerin und 1 Teil Alkohol in den Schnitten sehr schöne, deutliche Kristalle erhalten werden. Zur Sicherstellung zweifelhafter Kristallbildungen dienen folgende Verfahren: Glyzerinhaltige Jodtinktur (1 + 1) reagiert mit den Berberinpikrolonatkristallen unter Braun- bis Schwarzfärbung, während die Hydrastinpikrolonatkristalle unverändert bleiben. Frisch bereitete Perhydritschwefelsäure löst die Berberinpikrolonatkristalle mit brauner Farbe, die Hydrastinpikrolonatkristalle dagegen farblos.

Im Fluoreszenzmikroskop ist Hydrastininchlorid noch in einer Verdünnung von 1:300,000.000 erkennbar. Die Kristalle des Hydrastins erscheinen im Fluoreszenzmikroskop in weißer bis hellvioletter Farbe, die Berberinkristalle dagegen glänzend gelb.

Als Hauptsitz der beiden Alkaloide können die Haupt- und Nebenwurzeln gelten. Der Alkaloidgehalt nimmt von den Wurzeln aus durch die Stengel zu den Blättern bedeutend ab. In unreifen Samen konnten nur Spuren von Alkaloid nachgewiesen werden. Hydrastinin fehlt der ganzen Pflanze.

Der mikrochemische Nachweis von Berberin im Hydrastispulver gelingt am schönsten und sichersten in folgender Weise[1]: Man reibt das Pulver mit einem Tropfen Alkohol an und versetzt es mit 2 Tropfen 30%iger Salpetersäure. Nach kurzer Zeit schießen lange, meist zu Büscheln vereinigte, gelbe Nadeln von Berberinnitrat hervor. Beim Erwärmen verschwinden die Nadeln wieder unter Rotfärbung der Flüssigkeit.

---

[1]) *O. Eß*, Schweiz. Apoth.-Ztg. Bd. 56. S. 104 (1918).

Spaltung und Abbau des Berberins.

Unsere Kenntnis über die Konstitution des Berberins danken wir vor allem den Untersuchungen von *W. H. Perkin* jun.[1]), der zeigte, daß auch dieses Alkaloid als Abkömmling des Isochinolins aufzufassen ist und bereits die Berberinformel in ihrer wesentlichen Form aufstellen konnte.

Durch gemäßigte Oxydation des Berberins mit Kaliumpermanganat erhielt *Perkin* jun. eine Reihe von Oxydationsprodukten, nämlich:

Oxyberberin $C_{20}H_{17}NO_5$,
Dioxyberberin, $C_{20}H_{17}NO_6$,
Berberal $C_{20}H_{17}NO_7$,
Berilsäure $C_{20}H_{15}NO_8$,
Anhydroberberilsäure $C_{20}H_{17}NO_8$,
Berberilsäure $C_{20}H_{19}NO_9$.

Von diesen sind einige, insbesondere die Berberilsäure und das Berberal, theoretisch wichtig, weil ihre Untersuchung die Konstitution des Berberins aufklärt.

Oxyberberin, $C_{20}H_{17}NO_5$ kristallisiert aus Xylol in gelben, glänzenden Tafeln, die bei 198—200° schmelzen. Der Körper ist in heißem Eisessig leicht löslich unter Bildung eines Acetats

$$C_{20}H_{17}NO_5 . C_2H_4O_2,$$

welches sich in glänzenden, gelben Kristallen ausscheidet. In Wasser ist Oxyberberin unlöslich. Löst man es in 50%iger Schwefelsäure auf und gibt einen Tropfen Salpetersäure zu, so färbt es sich erst tiefbraun, dann violett.

Berberal $C_{20}H_{17}NO_7$ kristallisiert aus Alkohol in perlmutterglänzenden, bei 148—150° schmelzenden Tafeln, die in kaltem Alkohol und heißem Wasser schwer löslich sind.

Beim Kochen mit verdünnter Schwefelsäure wird Berberal in das Anhydrid der ω-Amidoäthylpiperonyl-carbonsäure und in eine einbasische Säure, die Pseudoopiansäure, $C_{10}H_{10}O_5$, zerlegt.

Die Pseudoopiansäure (oder Hemipinaldehydsäure) enthält zwei Methoxylgruppen, gibt beim Kochen mit Kalilauge Veratrinsäure oder Dimethylprotocatechusäure, durch Schmelzen mit Kali Protocatechusäure, mit Hydroxylamin ein Oxim und durch Reduktion eine Alkoholsäure, welche sofort Wasser abspaltet unter Bildung eines Lactons. Es kommt ihr somit die Konstitutionsformel zu:

---

[1]) *N. H. Perkin* jun., Journ. Chem. Soc. Bd. 55. S. 63 (1889); Bd. 57, S. 993 (1890).

$$C_6H(COOH)(CHO)(OCH_3)(OCH_3)$$

(Benzolring: COOH oben, —CHO, —OCH$_3$, OCH$_3$ unten)

Die ω-Aminoäthylpiperonylcarbonsäure gibt durch Einwirkung von Kalilauge bei 180° oder durch längeres Kochen mit Wasser ein Anhydrid; dieses liefert mit salpetriger Säure eine Nitrosoverbindung, und letztere wiederum spaltet beim Kochen mit Natronlauge Stickstoff ab unter Bildung einer Oxysäure. Die Oxysäure geht durch Erhitzen auf 150° oder beim Kochen mit Wasser in ein Lacton über.

$$C_9H_8O_2\langle{}^{NH_2}_{COOH} \longrightarrow C_9H_8O_2\langle{}^{NH}_{CO} + H_2O \longrightarrow C_9H_8O_2\langle{}^{N.NO}_{CO}$$

$$\longrightarrow C_9H_8O_2\langle{}^{OH}_{COOH} + N_2 \longrightarrow C_9H_8O_2\langle{}^{O}_{CO}\rangle$$

Dieses Lacton, mit Kalilauge erhitzt, gibt Brenzcatechin und Protocatechusäure; mit Salzsäure erhitzt, liefert es eine brenzcatechinartige Verbindung mit zwei Phenolhydroxylen in o-Stellung.

Die ω-Aminoäthylpiperonylcarbonsäure hat somit nach *Perkin* folgende Konstitutionsformel:

$$CH_2\langle{}^{O}_{O}\rangle C_6H_2\langle{}^{CH_2.CH_2.NH_2}_{COOH}$$

Da sich Berberal durch Erhitzen von Pseudoopiansäure mit dem Anhydrid der ω-Aminoäthylpiperonylcarbonsäure bildet, so kommt dem Berberal die Konstitutionsformel zu:

$$\begin{matrix}CH_3O\\CH_3O\end{matrix}\rangle C_6H_2\langle\begin{matrix}CO\text{——}N\text{——}CO\\CHO\quad CH_2.CH_2\end{matrix}\rangle C_6H_2\langle{}^{O}_{O}\rangle CH_2$$

Berberilsäure $C_{20}H_{19}NO_9$ bildet Körner, die bei 177—182° unter Bildung des Anhydrids schmelzen und in Alkohol leicht löslich sind. — Dimethylester $C_{20}H_{17}NO_9(CH_3)_2$, Schmelzpunkt 173—174.

Beim Kochen mit verdünnter Schwefelsäure wird Berberinsäure gespalten in ω-Aminoäthylpiperonylcarbonsäure und in eine stickstofffreie Säure, die sich mit der zuerst von *Court* aus Berberin direkt erhaltenen Hemipinsäure identisch erwies.

COOH

—COOH

—OCH$_3$

OCH$_3$

Die Berberilsäure hat somit nach Perkin die Konstitutionsformel:

$$CH_2\genfrac{<}{>}{0pt}{}{O}{O}C_6H_2\genfrac{<}{}{0pt}{}{CH_2.CH_2.NH.CO}{COOH\quad.\quad HOOC}\genfrac{>}{}{0pt}{}{}{}C_6H_2\genfrac{<}{}{0pt}{}{OCH_3}{OCH_3}$$

Die genannten Abbaureaktionen des Berberins ergeben eine unverkennbare Ähnlichkeit mit denjenigen des Papaverins, Narkotins und Hydrastins und führten schließlich zu der eingangs angeführten Konstitutionsformel.

Die zuerst von *Perkin* jun. aufgestellte Formel stand derselben recht nahe und ist später von *J. Gadamer*[1]) und *F. Faltis*[2]) nach zwei Richtungen hin modifiziert und in die eingangs angeführte Formel umgeändert worden. Letztere hat durch die Synthese von *Pictet* und *Gams* eine schöne Bestätigung erhalten.

Abbau des Benzyl-tetrahydroberberins zu Hydrastinin.[3])

Wie aus den im Vorhergehenden angeführten Konstitutionsformeln ohne weiteres ersichtlich ist, besitzen Hydrastin und Berberin einen ähnlichen Bau. Die Salze des Berberins sind quaternäre Ammoniumverbindungen und enthalten ein aus vier Ringen bestehendes System, die freie Base, von *Gadamer* als Berberinal bezeichnet, ist ein Aldehyd, dessen Bildung unter Aufspaltung des Ringes zustande kommt.

O>CH$_2$ / O; C; CH$_3$O; CH$_3$O; CH$_2$; N; CH; CH$_2$; Cl

Berberinchlorhydrat

O>CH$_2$ / O; HC; C; CH$_3$O; CH$_3$O; HN; CH$_2$; CHO CH$_2$

Berberinal

Der im Hydrastin vorhandene Isochinolinkomplex läßt sich nach der Beobachtung von *Freund* und *Will* leicht herausschälen (s. S. 393);

[1]) *J. Gadamer*, Arch. d. Pharm. Bd. **239**. S. 648 (1901).

[2]) *F. Faltis*, Monatsh. f. Chemie. Bd. **31**. S. 557 (1910).

[3]) *M. Freund* und *Fleischer*, Ann. d. Chem. Bd. **397**. S. 1 (1913).

ein analoger Abbau des Berberinals bzw. seiner Salze, also eine Abspaltung des Isochinolinkomplexes, ist bisher nicht gelungen. Wohl hat *Perkin*[1]) das von *Freund* und *Will* aus Hydrastin gewonnene Oxyhydrastinin aus Berberin erhalten, aber auf indirektem, zum Teil synthetischem Wege. Irgendwelche praktische Bedeutung für die Herstellung von Hydrastinin war damit aber nicht verbunden, einmal wegen der geringen Ausbeute an Oxyhydrastinin und dann vornehmlich deswegen, weil Oxyhydrastinin sich nicht in Hydrastinin überführen läßt. Da es von Interesse war, das Hydrastinin, welches als Arzneimittel Verwendung findet, in glatter Weise aus dem in der Natur weit verbreiteten Berberin zu gewinnen, so hat ***M. Freund*** mit seinen Schülern eine Reihe dahinzielender Versuche unternommen, wobei das erstrebte Ziel erreicht und außerdem eine Anzahl Beobachtungen gemacht wurde, die vom theoretischen Standpunkt Interesse bieten. Der Weg führt über die R-Dihydroberberine. *Freund* und *Mayer*[2]) haben durch Einwirkung von Magnesiumhalogenalkylen auf Berberinsalze Dihydroberberine erhalten, die durch Aufnahme von zwei Wasserstoffatomen in Tetrahydroberberine übergehen.

$O>CH_2$ (O, O)
CH
C
CH_3O N CH_2
CH_3O CH CH_2
$CH_2.C_6H_5$

Benzyl-dihydroberberin

Hier interessiert vor allem das Benzyl-dihydroberberin, das mit Hilfe der *Grignard*schen Reaktion aus Berberinsalzen und Benzylchlorid leicht gewonnen werden kann. Diese gelbe Base (Schmelzpunkt 161 bis 162°) nimmt bei der Reduktion mit Zinn und Salzsäure zwei Wasserstoffatome auf und geht in eine hellgelbe, bei 163—165° schmelzende Verbindung, das Benzyl-tetrahydroberberin über.

---

[1]) *Perkin*, Journ. Chem. Soc. Bd. **57**. S. 997, 1034 (1890).

[2]) *Freund* u. *Mayer*, Ber. d. Deutsch. chem. Ges. **38**. S. 2652 (1905); **40**. S. 2604 (1907).

$$\text{[Strukturformel: Benzyl-tetrahydroberberin mit } O>CH_2,\ CH_2,\ CH,\ CH_3O,\ CH_3O,\ N,\ CH_2,\ {}^*CH,\ CH_2,\ CH_2 . C_6H_5]$$

Benzyl-tetrahydroberberin

Das Benzyl-tetrahydroberberin tritt in zwei isomeren Formen auf (α- und β-Form), die Jodmethylate bilden und beim Entjoden mit Silberoxyd in Ammoniumbasen verwandelt werden; die letzteren liefern durch Einwirkung von Alkali unter Wasserabspaltung dieselbe Desbase vom Schmelzpunkt 121—122,5°. Diese Verbindung ist mit dem Namen Des-N-methyl-benzyl-tetrahydroberberin belegt worden.

$$C_{27}H_{27}O_4N\langle^{CH_3}_{J} \longrightarrow C_{27}H_{27}O_4N\langle^{CH_3}_{OH} \longrightarrow C_{27}H_{26}O_4N.CH_3$$

Bei der Oxydation zerfällt die Base nach der Gleichung

$$C_{28}H_{29}NO_4 + O_2 = C_{17}H_{16}O_3 + C_{11}H_{13}NO_3$$

in eine stickstofffreie und eine stickstoffhaltige Verbindung, welche letztere nichts anderes ist als Hydrastinin.

Das bei der Oxydation auftretende stickstofffreie Spaltprodukt $C_{17}H_{16}O_3$ des Berberinmoleküls besitzt eine Carbonylgruppe und ist jedenfalls als Aldehyd aufzufassen, so daß man den Verlauf der oxydativen Spaltung ganz analog wie die Oxydation des Hydrastins zu Opiansäure und Hydrastinin interpretieren könnte. Der neben Hydrastinin entstehende Körper (Schmelzpunkt 71—74°) hat jedenfalls die Konstitution

$$\text{[Strukturformel: Benzolring mit } CH:O,\ CH_3O-,\ CH:CH.C_6H_5,\ OCH_3]$$

und ist als Benz-1,2-dimethoxy-3-styryl-4-aldehyd zu bezeichnen.

Die eben geschilderte Spaltung des Berberinmoleküls ist insofern auch von praktischer Bedeutung, als sich auf diesen Vorgang ein technisches Verfahren gründet[1], um aus Berberin Hydrastinin zu gewinnen, welches sich nach dieser Methode in befriedigender Weise darstellen läßt.

[1] D. R.-P. 241.136.

Benzyl-dihydroberberin. Zu einer aus 12 *g* Magnesium, 60 *g* Benzylchlorid und 500 *cm*³ absolutem Äther bereiteten *Grignard*-lösung wird eine Aufschlämmung von 45 *g* Berberinchlorhydrat *(Merck)* (1½—2 Stunden bei 115° getrocknet) in 300 *cm*³ absolutem Äther portionsweise zugefügt. Nach Beendigung der Reaktion wird zirka 10 Stunden auf dem Wasserbade in gelindem Sieden erhalten. Hierauf wird der Kolbeninhalt mit Eis und zirka ½ *l* Wasser zersetzt und im Scheidetrichter mit zirka ½ *l* 20%iger Salzsäure durchgeschüttelt, bis alles, mit Ausnahme geringer Mengen von nicht umgesetztem Berberinchlorhydrat in Lösung gegangen ist. Dann wird vom Äther getrennt und der letztere noch zwei- bis dreimal mit etwas Salzsäure durchgeschüttelt. Die vereinigten salzsauren Lösungen werden filtriert und unter Zusatz von Eisstückchen mit Ammoniak gefällt.

Die Base scheidet sich zuerst ölig ab, erstarrt aber auf Anreiben bald kristallinisch. Sie wird abgesaugt und durch zwei- bis dreimaliges Auskochen mit einer zur Lösung ungenügenden Menge von absolutem Alkohol gereinigt und auf Ton getrocknet. Ausbeute 38 *g*. Dieses Material schmilzt nach kurzem vorherigen Erweichen bei 158—159° und ist für die weitere Verarbeitung rein genug. Eine aus Alkohol und Chloroform kristallisierte Probe zeigt den Schmelzpunkt 161—162°.

Benzyl-tetrahydroberberin. 25 *g* Benzyldihydroberberin werden in 400 *cm*³ Alkohol (96%igem) und 100 *cm*³ rauchender Salzsäure (spezifisches Gewicht 1,19) gelöst. In die in gelindem Sieden erhaltene Flüsigkeit werden 20 *g* Stanniol portionsweise eingetragen, wobei sich die anfangs bräunliche Lösung nach und nach fast vollständig entfärbt. Gleichzeitig scheidet sich ein weißes, schwer lösliches Zinndoppelsalz der reduzierten Base ab, welches heiß abgesaugt, mit Alkohol gut ausgekocht und wieder abgesaugt wird.

Das Zinndoppelsalz wird durch Digerieren mit Schwefelammonium auf dem Wasserbade zersetzt, wobei sich die Base als kristallinische, dunkle Masse abscheidet, welche, nachdem sie getrocknet, in Chloroform aufgenommen und filtriert wird. Aus der eingeengten Lösung kristallisiert auf Zusatz von absolutem Alkohol das Benzyltetrahydroberberin in hellgelben rhombischen Täfelchen vom Schmelzpunkt 163 bis 165°. Die Ausbeute beträgt 20 *g* (80% der Theorie). Durch Kristallisieren aus Alkohol wird die Base fast weiß erhalten.

Benzyl - tetrahydroberberin - jodmethylat. Benzyl-tetrahydroberberin addiert Jodmethyl nur unter Druck. 100 *g* dieser Base werden mit überschüssigem Jodmethyl 4½ Stunden im geschlossenen Gefäß auf 100° erhitzt. Das Reaktionsprodukt wird mit kaltem Alkohol verrieben und abgesaugt, wodurch das Jodmethylat als schwach gelbliches Pulver erhalten wird, das für die weitere Verarbeitung sich genügend rein erwies. Ausbeute 128 *g* (nahezu quantitativ).

D e s - N - m e t h y l - b e n z y l t e t r a h y d r o b e r b e r i n. 57 *g* fein zerriebenes Jodmethylat wird mit überschüssigem, frisch gefälltem Silberoxyd und 200 *cm*³ 50%igem Alkohol bis zur völligen Umsetzung digeriert, das Filtrat vom Alkohol befreit und mit etwa 60 *g* Stangenkali versetzt, wobei sich ein Öl abscheidet. Man erhitzt etwa eine Viertelstunde zum Sieden, wobei sich das Öl heller färbt und schließlich so konsistent werden kann. Beim Übergießen mit Wasser erstarrt es zu einem harten Klumpen, der durch Waschen mit Wasser von anhaftendem Alkali befreit, beim Verreiben mit wenig kaltem Alkohol als weißes, kristallinisches Pulver erhalten wird. Ausbeute 36,5 *g*.

O x y d a t i o n v o n D e s - N - m e t h y l - b e n z y l t e t r a h y d r o - b e r b e r i n z u H y d r a s t i n i n.

Verschiedene saure Oxydationsmittel, wie Salpetersäure, Braunstein und Schwefelsäure, Bichromat und Essigsäure sind geeignet, die Oxydation der Des-Base zum Hydrastinin zu vollziehen.

50 *g* Des-N-methyl-benzyltetrahydroberberin werden in 100 *cm*³ reinem, über Bichromat destilliertem Eisessig gelöst, eine Lösung von 37,5 *g* Natriumbichromat in 375 *cm*³ Essigsäure (50%ig) zugefügt und 3¼ Stunden in ein Wasserbad von 90° eingehängt. Nach dem Verdünnen mit etwa dem gleichen Volumen Wasser scheidet sich eine weiche, gelbe, wachsartige Masse (A) aus, von der die überstehende, nach Benzaldehyd riechende Flüssigkeit abgegossen wird. Letztere scheidet beim Übersättigen mit fester Soda ein rötliches, öliges Produkt (B) ab. Die davon getrennte Flüssigkeit wird im Scheidetrichter mit viel Natronlauge versetzt und mit Äther erschöpfend extrahiert. Nach dem Verdunsten des Äthers bleibt eine kristallisierte Base zurück, die mit wenig Äther gewaschen und auf Ton getrocknet sich mit Hydrastinin identisch erweist. Ausbeute 14,5 *g*.

Die durch Soda ausgefällten schwach basischen Produkte (B) werden einer Nachoxydation unterworfen, wobei noch etwas Hydrastinin erhalten wird.

3,4 - D i m e t h o x y - 2 - s t y r y l b e n z a l d e h y d. Die Masse A, in 20 *cm*³ Eisessig in der Wärme gelöst, erstarrt zu einem Kristallbrei, der abgesaugt und mit kaltem Alkohol gewaschen wird (13,5). Die Substanz ist in warmem Alkohol sehr leicht löslich und kristallisiert daraus in langen, zentrisch angeordneten Nadeln, die bei 71—74° zu einer klaren Flüssigkeit schmelzen.

Das P h e n y l h y d r a z o n, durch Erwärmen des Aldehyds mit überschüssigem Phenylhydrazin erhalten, kristallisiert aus Alkohol in gelben, zu Sternen vereinigten Nadeln.

	Aussehen	Schmelzpunkt	Löslichkeit leicht	Löslichkeit sehr schwer
Benzyl-dihydroberberin	kristallinisch	161—162°	—	—
Benzyl-tetrahydroberberin	hellgelbe, rhombische Täfelchen	163—165°	Chloroform	selbst in siedendem Alkohol
Benzyl-tetrahydroberberin-jodmethylat	schwach gelbliches Pulver	—	—	—
Des-N-methyl-benzyl-tetrahydroberberin	weiße, viereckige Täfelchen	121—122,5° nach kurzem vorherigen Erweichen	heiß. Ligroin, heiß. Alkohol	—
3, 4-Dimethoxy-2-styrylbenzaldehyd	lange, zentrisch angeordnete weiße Nadeln	71—74°	—	—
Phenylhydrazon	gelbe, zu Sternen vereinigte Nadeln	120—122° u. vorherigem Erweichen	—	—

Synthesen.

Synthese des Oxyberberins.[1]

A. Pictet und *A. Gams* stellten durch Einwirkung von Methylal auf Homopiperonylamin zunächst N o r h y d r o h y d r a s t i n i n vom Schmelzpunkt 255—257° dar.

$$CH_2\langle{}^{O}_{O}\rangle C_6H_3 \cdot CH_2 \cdot CH_2 \cdot NH_2 + CH_2O = CH_2\langle{}^{O}_{O}\rangle C_6H_2 \langle{}^{CH_2 \cdot CH_2}_{CH_2} \rangle NH + H_2O$$

Die so erhaltene Base wurde durch *o*-Nitro-benzoylchlorid nach *Schotten-Baumann* in ihr *N*-*o*-Nitrobenzoylderivat übergeführt, dieses mittelst konzentrierter Schwefelsäure mit Opiansäure-methylester kondensiert und das so erhaltene Produkt I mit alkoholischem Kali verseift. Dabei erhielten sie einen Körper der Formel $C_{20}H_{17}O_3N$, welchem seiner Bildung nach die Konstitutionsformel II zuzuschreiben ist:

[1] *A. Pictet* und *A. Gams*, Ber. d. Deutsch. chem. Ges. Bd. 44. S. 2036 (1911); Compt. rend. Vol. 152. p. 1102 (1911).

[Strukturformeln: Kondensation des N-(p-Nitrobenzoyl)-homopiperonylamins mit Opiansäureester zu I., über das freie Amin mit COOH zu II.]

I. II.

Dieser Körper erwies sich als identisch mit Oxyberberin. Damit ist zugleich eine Synthese des Diisochinolinringes des Berberins erzielt und die Stellung der beiden Methoxyle in dem Alkaloid gemäß der Ansicht von *Perkin* und von *Faltis* bestätigt.

Die Reduktion des Oxyberberins zu Berberin resp. Dihydroberberin ist bis jetzt nicht gelungen.

Sowohl das synthetische, als auch das Oxyberberin, zum Vergleich aus Berberinsulfat nach dem Verfahren von *Gadamer* bereitet, schmolzen glatt bei 199,5°. Sie lösen sich sehr leicht in kaltem Chloroform, mäßig in siedendem Alkohol und Benzol, leicht und mit schöner blauer Fluoreszenz in heißem Xylol. Aus warmem Alkohol oder Benzol kristallisieren sie in derselben Form, schönen, durchsichtigen, flachen Nadeln. Mit den verschiedenen Alkaloidreagenzien geben sie beide genau dieselben, meist sehr schönen Farbenreaktionen.

Der einzige Unterschied zwischen Oxyberberin aus Berberin und dem synthetischen Produkt besteht in ihrer Farbe. Während ersteres stets in goldgelben Kristallen erhalten wird, ist letzteres vollkommen farblos. Dies aber steht im Einklang mit der von *Faltis*[1]) gemachten Beobachtung, daß das gelbe Oxyberberin, in Eisessig gelöst und mit

[1]) *Faltis*, Monatsh. f. Chem. Bd. 31. S. 570 (1910).

Zinkstaub eine halbe Stunde zum Sieden erhitzt, seine Farbe verliert; er schließt daraus, daß dieselbe von einer durch Umkristallisieren nicht zu entfernenden Verunreinigung herrührt, die bei der Reduktion entfärbt wird. Auch dieser Punkt, welcher von *Gadamer*[1]) bestritten worden ist, wird durch die Synthese bestätigt.

Methylen-6,7-dioxy-tetrahydro-isochinolin (Norhydro-hydrastinin).[2]) Nach den Angaben von *K. Rosenmund* wird aus Piperonal, durch Kondensation mit Nitromethan und darauffolgende Reduktion, das Chlorhydrat des Homopiperonylamins, $CH_2O_2 : C_6H_3 . CH_2 . CH_2 . NH_3Cl$ (Schmelzpunkt 208°) dargestellt. 10 *g* dieses Salzes werden mit 30 *cm*³ konzentrierter Salzsäure und 5 *g* Methylal während 3 Stunden auf dem Wasserbade erwärmt. Die Lösung dampft man zur Trockne ein, löst den Rückstand in Wasser, fügt Natriumnitritlösung in geringem Überschuß hinzu, schüttelt das gebildete Nitrosamin mit Äther aus und behandelt es mit Zinn und Salzsäure. Das aus dem Reduktionsprodukt in gewöhnlicher Weise gewonnene salzsaure Salz der sekundären Base kristallisiert aus Äther-Alkohol in hübschen, farblosen Blättchen vom Schmelzpunkt 255—257°. Ausbeute 2 *g*. Das Platinsalz bildet kleine, blaßrote Prismen und schmilzt bei 218—220°. Das aus dem Chlorhydrat durch Kali abgeschiedene freie Hydrohydrastinin ist eine farblose, ölige Flüssigkeit und siedet bei 197—199° unter 50 *mm* Druck.

N-o-Nitrobenzoyl-norhydrohydrastinin. 3 *g* Norhydrohydrastinin-Chlorhydrat werden in wenig Wasser gelöst und 3 *g* o-Nitrobenzoylchlorid zugesetzt. Man erwärmt auf dem Wasserbade und fügt konzentrierte Kalilauge zu. Nach kräftigem Schütteln und zeitweisem Abkühlen erstarrt das zuerst ölig abgeschiedene Nitrobenzoylderivat. Durch Umkristallisieren aus verdünntem Alkohol erhält man es in farblosen Nädelchen, die bei 104° schmelzen. Ausbeute 4,5 *g*.

Kondensationsprodukt von Nitrobenzoyl-norhydro-hydrastinin mit Opiansäure-methylester. Man mischt 3 *g* Nitrobenzoylderivat und 2,5 *g* Opiansäuremethylester und trägt das Gemisch in der 3—4fachen Menge konzentrierter Schwefelsäure ein. Es tritt eine tiefrote Färbung ein, die nach 14tägigem Stehen in braun, grün und dunkelblau umschlägt. Die Lösung wird dann in Wasser gegossen und der entstandene Niederschlag aus einem Gemisch von Benzol und Petroläther umkristallisiert. Ziegelrotes Pulver vom Schmelzpunkt 156—158°. Ausbeute zirka 2 *g*.

Oxyberberin. 1 *g* des Kondensationsproduktes wird im geschlossenen Rohr während 2—3 Stunden mit alkoholischer Kalilauge

---

[1]) *Gadamer*, Arch. d. Pharm. Bd. **248**. S. 675 (1910).

[2]) *A. Pictet* und *A. Gams*, Ber. d. Deutsch. chem. Ges. Bd. **44**. S. 2036 (1911).

(15—20%ig) auf 140—150° erhitzt. Der Inhalt wird zur Trockne eingedampft, der Rückstand in Wasser wieder gelöst und mit Salzsäure angesäuert. Es fällt eine braune Substanz aus. Verdünnte Natronlauge entzieht derselben o-Nitrobenzoesäure. Der unlösliche Rückstand bildet eine bräunliche, kristallinische Masse, die bei 193—195° schmilzt. Durch mehrfaches Umkristallisieren aus Benzol oder aus einem Gemisch von Benzol und Petroläther erhöht sich der Schmelzpunkt auf 199,5°, indem die Substanz, das Oxyberberin, die Gestalt feiner, ganz farbloser, flacher Nadeln annimmt.

Es ist sehr leicht in kaltem Chloroform, mäßig in siedendem Alkohol und Benzol, leicht und mit blauer Fluoreszenz in heißem Xylol löslich. ***Fröhdes*** Reagens löst Oxyberberin mit schöner smaragdgrüner Farbe, die allmählich in blau und schließlich in violett umschlägt.

Synthese des Berberins.

Wie eben erwähnt wurde, war es nicht möglich, das synthetische Oxyberberin in Berberin überzuführen. *Pictet* und *Gams*[1]) schlugen deshalb zur Synthese des Berberins den Weg über das Tetrahydroberberin ein. Diese Base ist bereits im Jahre 1863 durch Hydrierung des Berberins mittelst Zink und Schwefelsäure von *Hlasiwetz* und *Gilm*[2]) erhalten worden, welche zugleich ihre Rückverwandlung in Berberin durch schwache Oxydationsmittel beobachteten. Diese Angaben sind später von mehreren Forschern bestätigt worden. Aus den Arbeiten von *Perkin* jun., *Gadamer* und *Faltis* über die Konstitution des Berberins folgt für das Hydroberberin die Formel IV.

Es ist *Pictet* und *Gams* gelungen, diesen Körper aus Homopiperonyl-amin, Homoveratrumsäure und Methylal aufzubauen, mit Hilfe der vier folgenden Reaktionen:

1. Kondensation von Homopiperonyl-amin,

$$CH_2O_2 : C_6H_3 . CH_2 . CH_2 . NH_2,$$

mit Homoveratrumsäurechlorid, $(CH_3O)_2C_6H_3 . CH_2COCl$, zu Homoveratroyl-homopiperonylamin (I).

2. Behandlung desselben in kochender Xylollösung mit Phosphorpentoxyd, wobei unter Austritt eines Moleküls Wasser die dihydrierte Isochinolinbase (II) entsteht.

3. Reduktion dieser Base mittelst Zinn und Salzsäure zu Veratryl-norhydrohydrastinin (III).

---

[1]) *A. Pictet* und *A. Gams*, Ber. d. Deutsch. Chem. Ges. Bd. 44. S. 2480 (1911).

[2]) *Hlasiwetz* und *Gilm*, Ann. d. Chem. Bd. 2. S. 191 (1863) Suppl.

CH$_2$ — O, O — CH$_2$ — NH — CO — CH$_2$ — OCH$_3$, OCH$_3$
I.

$\longrightarrow$

CH$_2$ — O, O — CH$_2$ — N — C — CH$_2$ — OCH$_3$, OCH$_3$
II.

$\longrightarrow$

CH$_2$ — O, O — CH$_2$ — NH — CH — CH$_2$ — OCH$_3$, OCH$_3$
III.

Letztere Verbindung stellt nun, nicht nur in der Piperonyl-, sondern auch in der Veratrylhälfte ihres Moleküls, ein substituiertes ω-Phenyläthylamin dar. Es war daher zu erwarten, daß sie in ihrer Veratrylhälfte in derselben Weise wie die von *A. Pictet* und *Th. Spengler*[1]) untersuchten Phenyläthylaminderivate mit Methylal reagieren würde unter Bildung eines zweiten Tetrahydro-isochinolinringes.

Dies ist in der Tat der Fall. Läßt man auf die erwärmte, salzsaure Lösung des Veratryl-norhydrohydrastinins Methylal einwirken, so bildet sich gemäß folgender Gleichung Tetrahydro-berberin:

CH$_2$ — O, O — CH$_2$ — NH — HC — H$_2$C — (1, 2, 6) OCH$_3$, OCH$_3$ $+ CH_2O =$ CH$_2$ — O, O — CH$_2$ — N — HC — CH$_2$ — H$_2$C — OCH$_3$, OCH$_3$ $+ H_2O$

IV.

Die Synthese des Tetrahydroberberins hat diejenige des Berberins zur Folge, da, wie oben erwähnt, erstere Base durch Oxydation bereits in die zweite übergeführt worden ist. *Pictet* und *Gams* haben die synthetische Hydrobase der Einwirkung schwacher Oxydationsmittel unterworfen und die vollkommene Identität der dabei erhaltenen Produkte mit den entsprechenden Salzen resp. Derivaten aus natürlichem Berberin konstatieren können.

---

[1]) *A. Pictet* und *Th. Spengler*, Ber. d. Deutsch. chem. Ges. Bd. 44. S. 2030 (1911).

Darstellung von Homopiperonyl-amin.[1]) 10 *g* Piperonal werden mit der berechneten Menge Nitromethan in Alkohol gelöst und unter Kühlung nach und nach mit $1^1/_2$ Molekül Kalihydrat in Methylalkohol versetzt. Das Ganze gießt man in überschüssige 10%ige Salzsäure, der man reichlich Eisstückchen zugibt. Das Nitrostyrol fällt als voluminöser gelber Niederschlag aus, der abgesaugt und aus viel Alkohol umkristallisiert wird.

Zur Überführung des Methylendioxy-nitrostyrols in das Oxim des Homopiperonyl-aldehyds wird die fein gepulverte Verbindung in kleinen Portionen in ein Gemisch von 70 Teilen Alkohol und 30 Teilen Eisessig eingetragen und zugleich so viel Zinkstaub zugefügt, bis nach kräftigem Durchschütteln die gelbe Farbe des Nitrostyrols verschwindet. Nach dem Verdünnen mit Wasser kristallisiert das Oxim aus; Schmelzpunkt 119—120°.

2 *g* Oxim werden in alkoholisch-essigsaurer Lösung mit 70—80 *g* 3%igem Natriumamalgam reduziert. Die Lösung wird nach dem Verdünnen mit Wasser zur Entfernung nichtbasischer Anteile mit Äther ausgeschüttelt, dann alkalisch gemacht und das Amin ebenfalls extrahiert. Das Chlorhydrat des Homopiperonylamins schmilzt bei 208°.

Homoveratroyl-homopiperonylamin.

6 *g* wasserfreie Homoveratrumsäure in Chloroform gelöst werden mit 6 *g* gepulvertem Phosphorpentachlorid in der Kälte versetzt und nach beendigter Reaktion das Chloroform und das gebildete Phosphoroxychlorid unter vermindertem Druck abdestilliert. Das zurückbleibende, flüssige Homoveratrumsäurechlorid wird mit einer wässerigen Lösung von 6 *g* Homopiperonylamin-chlorhydrat und Kalilauge in geringem Überschuß kräftig geschüttelt. Es scheidet sich bald ein gelbliches, kristallinisches Pulver aus, das aus wenig Alkohol oder viel Xylol umkristallisiert wird. Ausbeute 9 *g*.

Kristallisation	Schmelzpunkt	Alkohol	Benzol	Wasser	Äther	Petroläther
lange, farblose Nadeln	136°	leicht löslich	leicht löslich	unlöslich	unlöslich	unlöslich

1-Veratryl-6,7-methylendioxy-3,4-dihydroisochinolin. (Formel II, S. 410.) 3 *g* Homoveratroyl-homopiperonylamin werden in 20 *g* kochendem Xylol gelöst und während einer halben Stunde mit 6—8 *g* Phosphorpentoxyd zum Sieden erhitzt. Das Xylol wird abgegossen und die zurückbleibende halbflüssige Masse vorsichtig mit Wasser und dann mit überschüssiger Kalilauge versetzt. Die dabei abgeschiedene Base, mit Äther extrahiert, erstarrt im Exsikkator zu einer amorphen Masse. Aubeute 1 *g*.

---

[1]) *K. W. Rosenmund*, Ber. d. Deutsch. chem. Ges. Bd. **43**. S. 3412 (1910).

Schmelzpunkt	Wasser	Äther	Alkohol, Chloroform, Schwefelkohlenstoff, Eisessig
68° bis 70°	unlöslich	mäßig löslich	sehr leicht löslich

Die Base sowie deren Salze konnten aus keinem Lösungsmittel kristallisiert erhalten werden.

Veratryl-norhydrohydrastinin (Formel III, S. 410). Es wird erhalten durch Reduktion der Dihydrobase mittelst Zinn und konzentrierter Salzsäure. Aus der sauren Lösung scheidet sich das Zinndoppelsalz der Tetrahydrobase als gelbliches Kristallpulver aus. Dieses, durch Schwefelwasserstoff zersetzt, liefert ein kristallinisches, schwach gelb gefärbtes Chlorhydrat, aus welchem die freie Base durch Fällen mit Alkali und Extrahieren mit viel Äther gewonnen wird.

Kristallisation aus Alkohol	Schmelzpunkt	Alkohol, Chloroform	Äther	Wasser, Petroläther
kleine, farblose Nadeln	208° bis 210°	leicht löslich	mäßig	fast unlöslich

Es schmeckt intensiv bitter. Seine Lösung in konzentrierter Schwefelsäure ist braun, wird aber bald in der Kälte violett.

Fröhdes Reagens gibt dieselben Färbungen.

Mandelins Reagens bewirkt Lilafärbung, die nacheinander in Purpur, Braun, Braungelb umschlägt.

Das Chlorhydrat gibt mit Natriumnitrit ein festes Nitrosamin, welches die *Liebermann*sche Reaktion in intensiver Weise zeigt.

Tetrahydro-berberin. 2 *g* salzsaures Veratryl-norhydrohydrastinin werden während 1—1$^1/_2$ Stunden auf dem Wasserbade mit 10 *cm*^{3} konzentrierter Salzsäure und 2—3 *g* Methylal erwärmt und hiernach zur Trockne verdampft. Man extrahiert den Rückstand mit heißem Wasser und filtriert von ungelöst bleibenden Verunreinigungen ab. Das Filtrat wird mit Kaliumcarbonat versetzt und der entstandene weiße Niederschlag aus warmem Alkohol umkristallisiert. Man erhält so farblose, kurze Prismen, die bei 168° schmelzen. Ausbeute 0,7 *g*.

Mandelins Reagens erzeugt eine schwach braune Färbung, die an der Luft allmählich in ein schönes Rosa übergeht.

Berberin. Gegen Brom in Schwefelkohlenstofflösung und gegen verdünnte Salpetersäure verhält sich das synthetische Tetrahydroberberin genau so wie das „natürliche", indem es in das gelbe Bromhydrat bzw. Nitrat des Berberins übergeht.

Die Salze des Berberins erleiden beim Erhitzen Zersetzung, so daß eine Schmelzpunktsbestimmung nicht ausgeführt werden kann. Eine Ausnahme bildet jedoch das Pikrat, rotgelbe, flache Nadeln aus Alkohol, Schmelzpunkt 239—240°.

Mit dem synthetischen Produkt kann man alle charakteristischen Reaktionen des Berberins erzeugen: Rotfärbung durch Chlorwasser, Bil-

dung eines braunen Perjodids durch Fällen mit einer Lösung von Jod in Jodkalium, kristallinische Verbindung mit Aceton.

Mit Natronlauge kurze Zeit erwärmt, gibt das Bromhydrat das in Wasser und Säuren unlösliche Oxyberberin vom Schmelzpunkt 199°.

Physiologische Eigenschaften von Berberin. Berberin wirkt ähnlich dem Hydrastin, aber weit stärker.[1]) Seine Wirkung erstreckt sich hauptsächlich auf das Zentralnervensystem. Kleine Dosen wirken auf den Blutdruck und die Gefäße gar nicht. Große Dosen erniedrigen den Blutdruck merklich.

Therapeutisch wird Berberin als Stomachicum, besonders in der Rekonvaleszenz nach Fiebern, sowie gegen Malariamilzgeschwülste gebraucht.

Corydalisalkaloide.

Die zur Familie der Papaveraceae gehörende Corydalis cava enthält in den knollig verdickten Wurzelstöcken zahlreiche Alkaloide und ist ein würdiges Seitenstück zu Papaver somniferum. Die Zahl 15 ist erreicht oder überschritten. Ihre Isolierung und Untersuchung ist insbesondere von *Gadamer* und seinen Schülern in neuerer Zeit durchgeführt worden. Er hat sie in 3 Gruppen, die Corydalin-, Bulbocapnin- und Corycavingruppe eingeordnet. Die Vertreter der Corydalingruppe sind nahe Verwandte des Hydroberberins und werden deshalb von uns an dieser Stelle behandelt. Die Angehörigen der Bulbocapningruppe sind nahe Verwandte des Apomorphins und enthalten sicherlich einen Phenanthrenkern, so daß sie unter die Alkaloide der Phenanthrengruppe einzureihen sind. Die Konstitution der Corycavingruppe ist noch nicht so weit aufgeklärt, daß sich direkte Beziehungen zum Corydalin oder Bulocapnin finden ließen.

Bis jetzt können als sicher diagnostizierte Individuen folgende Basen aufgeführt werden:

1. Corydalin $C_{22}H_{27}NO_4$
2. Corybulbin $C_{21}H_{25}NO_4$
3. Isocorybulbin $C_{21}H_{25}NO_4$
4. Dehydrocorydalin $C_{22}H_{24}NO_4 . OH$
5. Corycavin $C_{23}H_{23}NO_6$
6. Corycavamin $C_{21}H_{21}NO_5$
7. Corycavidin $C_{22}H_{25}NO_5$
8. Protopin $C_{20}H_{19}NO_5$
9. Bulbocapnin $C_{19}H_{19}NO_5$
10. Corydin $C_{20}H_{23}NO_4$

[1]) *Williams*, Journ. Amer. med. Ass. Bd. **50**. S. 26 (1908). — *Hildebrand*, Arch. f. exp. Pathol. u. Pharm. Bd. **57**. S. 279 (1907).

11. Corytuberin $C_{19} H_{21} NO_4$
12. Glaucin $C_{21} H_{25} NO_4$
13. $C_{21} H_{21} NO_8$
14. Protopin $C_{21} H_{22} NO_7$

Darstellung der Alkaloide.[1]

Das zerkleinerte Ausgangsmaterial wird in einem *Lenz*schen Extraktionsapparate mit Alkohol von 94% vollständig erschöpft. Dazu sind bei Verarbeitung von 10 *kg* 3—4 Wochen erforderlich. Nach dem Abdestillieren des Alkohols wird das dicke Extrakt unter Zusatz von Essigsäure bis zur stark sauren Reaktion mit Wasser allmählich bis etwa auf das doppelte Gewicht der angewandten Corydalisknollen verdünnt. Diese starke Verdünnung ist ein für die Ausbeute sehr wesentliches Moment. Fett und harzige Bestandteile scheiden sich aus und die Rohalkaloide werden daher von Anfang an in verhältnismäßiger Reinheit erhalten. Die filtrierten Lösungen werden mit etwa dem halben Volumen Äther durchgeschüttelt, mit Ammoniak alkalisiert und sofort von neuem bis zur Lösung durchgeschüttelt. Die Lösung erfolgt sehr rasch, da auch die an sich in Äther sehr schwer löslichen Alkaloide im amorphen Zustande bei Gegenwart der leicht löslichen glatt vom Äther aufgenommen werden. Nur verhältnismäßig unbedeutende Mengen schwarzer, harziger Massen, die aus Oxydationsprodukten, namentlich des Bulbocapnins bestehen, bleiben dabei ungelöst. Eine zweite Ausschüttelung nimmt nur noch wenig auf. Wir haben also eine ammoniakalische wässerige Lösung A, welche an Äther alle Alkaloide außer dem darin unlöslichen Corytuberin abgegeben hat, die harzigen Massen B und eine ätherische Alkaloidlösung C.

Um aus der Lösung A das Corytuberin zu gewinnen, dampft man dieselbe zum dicken Sirup ein, setzt noch etwas Ammoniak und dann einige Kubikzentimeter Chloroform hinzu. Beim Umschütteln ballt sich das Corytuberin harzig zusammen, wird allmählich kristallinisch und kann dann durch Umkristallisieren gereinigt werden.

Die harzigen Massen B halten Bulbocapnin mechanisch eingeschlossen. Um dieses nutzbar zu machen, löst man B in Chloroform auf und schüttelt diese Lösung mit salzsäurehaltigem Wasser mehrfach aus. Beim Ausschütteln der wieder ammoniakalisch gemachten wässerigen Flüssigkeit mit Äther oder Chloroform wird fast reines Bulbocapnin erhalten.

Die ätherische Alkaloidlösung C muß so rasch wie möglich von der Flüssigkeit A getrennt werden, da nach einiger Zeit, bisweilen schon nach wenigen Minuten, die am schwersten löslichen Alkaloide auszukristallisieren beginnen.

---

[1]) *J. Gadamer*, Arch. d. Pharm. Bd. **240**. S. 19 (1902).

Nachdem deren Abscheidung beendet, wird der Äther wiederholt teilweise abdestilliert und dabei ein Alkaloidgemisch vom Schmelzpunkt 160—180° erhalten, welches wir mit a bezeichnen wollen. Die allmählich sirupdick gewordenen Mutterlaugen von a scheiden beim freiwilligen Verdunsten noch mehrere reichliche Kristallisationen aus, die bei etwa 130—134° schmelzen, also aus fast reinem Corydalin bestehen — b. Die verbleibenden amorphen Alkaloide sind in Alkohol sehr leicht löslich. Sie werden daher in nur wenig Alkohol aufgelöst und mit Bromwasserstoffsäure von bekanntem Gehalt bis zur schwach sauren Reaktion versetzt und in einer flachen Schale durch Verdunsten vom Alkohol möglichst befreit. Der nicht unbeträchtliche Niederschlag besteht in der Hauptsache aus bromwasserstoffsaurem Bulbocapnin, welches in der üblichen Weise daraus gewonnen werden kann — c. Es verbleibt eine sirupöse Lösung, welche weder beim Verdünnen mit Wasser, noch bei starker Abkühlung eine Abscheidung von Kristallen erfährt — d. Aus der Menge der angewendeten Bromwasserstoffsäure und dem gewonnenen bromwasserstoffsauren Bulbocapnin läßt sich alsdann berechnen, wie viel Ammoniak zur Abscheidung der Basen notwendig wäre. Von der durch Rechnung gefundenen Ammoniakmenge setzt man zu der auf einige Liter verdünnten Salzlösung je $^1/_8$—$^1/_{10}$ auf einmal hinzu und erschöpft dann jedesmal mit Äther. Man erhält so 8—10 Fraktionen. die mit der laufenden Nummer an Basizität zunehmen. Die meisten derselben liefern jetzt wieder Kristallisationen. In den schwächsten, also den ersten, finden wir Corydalin, Corybulbin, Isocorybulbin, aus den letzteren kristallisiert Corydin und Bulbocapnin aus, bisweilen auch Corycavin. Die nicht kristallisierten Anteile werden mit Salzsäure genau neutralisiert. Es finden wiederum Kristallabscheidungen statt, die zerlegt und nach den Schmelzpunkten der Basen gesondert werden. Die nicht kristallisierenden Mutterlaugen werden darauf jede für sich wieder in freie Basen umgewandelt und die ätherischen Lösungen derselben mit Salzsäure fraktioniert ausgeschüttelt, so daß man also im ganzen etwa 40—50 Fraktionen erhält. Neue Kristallabscheidungen lohnen auch diese Mühe reichlich.

Die nunmehr verbleibenden Mutterlaugen, welche also aus salzsauren Alkaloiden bestehen, werden nach Stellung und Farbe, manche sind rot, manche gelb, manche grün gefärbt, die roten sind schwache, die gelben mittelstarke, die grünen starke Basen, zu drei bis vier Flüssigkeiten vereinigt und mit Rhodankaliumlösung im Überschuß versetzt, wodurch die Basen nahezu quantitativ als Rhodanide ausgefällt werden. Beim Übergießen mit Alkohol lösen sich die Rhodanide zum Teil auf, zum Teil bleiben sie als ein weißes, kristallinisches Pulver ungelöst. Aus letzterem wird das Corycavamin erhalten. Aus den alkohollöslichen Anteilen der Rhodanide werden wiederum die freien Basen abgeschieden und deren ätherische Lösungen nochmals fraktioniert mit

Salzsäure ausgeschüttelt. Die aus diesen Fraktionen endlich dargestellten freien Basen liefern zum Teil nochmals Kristallisationen.

Zur Trennung des bei 160—180° schmelzenden Basengemisches a wird zunächst fraktionierte Kristallisation aus Alkohol angewendet, indem man wiederholt mit ungenügenden Mengen Alkohol auskocht. Die am leichtesten löslichen Alkaloide gehen dabei natürlich zuerst in Lösung. Die auf diese Weise nicht trennbaren Mischfraktionen werden aber ebenfalls nach dem Prinzip der fraktionierten Sättigung mit Säure (HCl) geschieden.

Außer den kristallisierten erhält man auch noch amorphe Basen, deren Salze ebenfalls amorph sind. Die Menge der letzteren ist nicht mehr zu bedeutend, kaum noch 25% vom ursprünglichen Bestand.

Man gewinnt durchschnittlich aus 10 *kg* Knollen rund 400 *g* Alkaloide, von denen 290 *g* kristallisiert sind.

Schematische Übersicht über die Darstellung der Alkaloide.

I. Beim Ausschütteln des ammoniakalischen Extraktes gehen in den Äther hinein:

A. kristallisierte Basen. Sie werden durch Auskochen mit ungenügenden Mengen Alkohol getrennt und dabei der Reihe nach erhalten:

1. Corydalin.
2. Bulbocapnin.
3. Corycavin.
4. Corybulbin.

B. amorphes Basengemisch. Sie werden getrennt durch fraktionierte Salzbildung. Man erhält dabei der Reihe nach von den schwächsten Basen anfangend:

a) kristallisierte Basen.

1. Corydalin
2. Corybulbin
3. Isocorybulbin
   } schwache Basen.
4. Corycavamin
5. Corycavin
   } mittelstarke Basen.
6. Corydin
7. Bulbocapnin
   } starke Basen.
8. Base vom Schmelzpunkt 135°, nicht identisch mit Corydalin, von noch unbekannter Stärke.

b) amorphe Basen.

1. eine amorphe Base, deren Hydrochlorid gut kristallisiert, von mittelstarkem Basencharakter.
2. amorphe Base, deren Salze ebenfalls amorph sind, nicht einheitlicher Natur.

II. Von Äther nicht aufgenommen, aus dem sirupdicken Extrakt durch wenig Chloroformzusatz abgeschieden wird das Corytuberin.

Danach haben wir es in den Wurzelknollen von Corydalis cava mit mindestens 11 verschiedenen Alkaloiden zu tun, so daß wir in Corydalis cava ein würdiges Seitenstück zu Papaver somniferum resp. dem daraus gewonnenen Opium zu erblicken haben. Versucht man diese Alkaloide nach ihrem Charakter in Gruppen einzuteilen, so ergeben sich unschwer drei, mit wohl charakterisierten Eigenschaften, nämlich:

1. Die Gruppe des Corydalins, schwache Basen, die bei der Oxydation mit alkoholischer Jodlösung in berberinartige Verbindungen übergehen. Hierher gehören, außer dem Corydalin selbst, das Corybulbin und Isocorybulbin.

2. Die Gruppe des Corycavins, mittelstarke Basen, gegen Jodlösungen nicht beständig, sie umfaßt das Corycavin und Corycavamin.

3. Die Gruppe des Bulbocapnins, die relativ stärksten Basen, welche von Jodlösung zwar oxydiert werden, aber, wahrscheinlich wegen der freien Hydroxylgruppen, gut charakterisierte Oxydationsprodukte bisher nicht isolieren ließen. Es sind zu nennen Bulbocapnin, Corydin und Corytuberin.

Auch nach ihrer pharmakologischen Wirkung lassen sich die Corydalisalkaloide in Gruppen einteilen, welche mit den chemischen Gruppen zusammenfallen. Corytuberin nimmt, wie chemisch, so auch pharmakologisch den anderen gegenüber eine Ausnahmestellung ein, indem es keine morphinartige Narkose bei Fröschen hervorruft und das Herz nicht direkt angreift. Die anderen Alkaloide zeigen eine gewisse Verwandtschaft, da sie bei Fröschen morphinartige Narkose und bei Warmblütern Schädigung der musculo-motorischen Apparate des Herzens hervorrufen. Andererseits unterscheiden sie sich und lassen 3 Gruppen erkennen: die Corydalingruppe (Corydalin, Corybulbin, Isocorybulbin) mit Lähmung des Rückenmarks; die Corycavingruppe (Corycavin, Corycavamin) mit Erregung motorischer Zentren; die Bulbocapningruppe (Bulbocapnin, Corydin, Corytuberin) — wenigstens bei Fröschen — mit Steigerung der Reflexerregbarkeit. Durch die ihnen gemeinsamen Wirkungen stehen sie in naher Beziehung zu den Papaveraceenalkaloiden; den dort bestehenden Gruppen kann man zwei der hier vorhandenen anreihen, und zwar die Corydalingruppe der Morphingruppe und die Bulbocapningruppe der Codeingruppe, während die Corycavingruppe kein Analogon besitzt.

1. Corydalingruppe.

In die Grupe des Corydalins sind einzureihen außer dem Corydalin selbst das Corybulbin und Isocorybulbin. Die hierher gehörigen Alkaloide zeichnen sich dadurch aus, daß sie beim Erhitzen mit alko-

holischer Jodlösung unter Abgabe von vier Wasserstoffatomen in gelb gefärbte Verbindungen übergehen, die nicht nur in der Farbe, sondern auch in ihrem sonstigen Verhalten sich durchaus dem Berberin zur Seite stellen.

Corydalin.

```
                                   C.OCH3
                                HC//\C.OCH3
     CH3O.C   H2C                 |   ||
    CH3O.C//\C/ \CH/C\\ /CH
        |    ||    |     |C
       HC\\ /C\  /N \  /CH2
          HC  HC       CH2
              CH3
```

Es kristallisiert aus Alkohol in sechsseitigen Prismen vom Schmelzpunkt 134—135°. Beim Liegen an der Luft färbt es sich unter Bildung von Dehydrocorydalin gelb. In warmem Alkohol, Chloroform und Äther ist es leicht löslich, unlöslich in Wasser und Alkalien; optisch aktiv. $[\alpha]_D = +300,1^0$ bei 16°. **Goldsalz**

$$C_{22}H_{27}NO_4 \,.\, HCl \,.\, AnCl_3$$

ist ein gelbes, amorphes Pulver. Aus salzsäurehaltigem Alkohol kristallisiert es in hellroten, bei 207° schmelzenden Nadeln.

Abbau und Konstitutionbeweis.

Nach seinem gesamten Verhalten liegt im Corydalin ein Alkaloid vor, das dem Hydroberberin oder Canadin sehr nahe steht. Die gelbe Farbe des Dehydrocorydalins, seine Verbindungen mit Chloroform und Aceton, Wasserstoffpolysulfid usw. deuten unabweisbar darauf hin.

Bei der Oxydation mit Kaliumpermanganat entsteht aus dem Corydalin Hemipinsäure und nach *Dobbie*[1]) und *Lauder* Corydalin, dessen Konstitution sich der des Anhydrids der ω-Aminoäthylpiperonylcarbonsäure, welche aus Berberin unter ähnlichen Bedingungen entsteht, eng anschließt.

```
     O       CH2—CH2            H3CO       CH2—CH2
CH2< >C6H2<       |              >C6H2<       |
     O       CO —NH             H3CO       CO —NH
```

ω-Aminoäthylpiperonylcarbonsäureanhydrid — Corydalin

Bei der Oxydation mit alkoholischer Jodlösung liefert Corydalin das Dehydrocorydalin.[2])

---

[1]) *Dobbie* und *Lauder*, Chem. Zentralbl. **1899 II.** S. 391.

[2]) *Feist*, Arch. d. Pharm. Bd. **245.** S. 586 (1908).

Dehydrocorydalin, das *E. Schmidt*[1]) auch aus den Knollen von Corydalis cava isolieren konnte, bildet ein gelblich weißes Kristallpulver, Schmelzpunkt 112—113°, unter Aufschäumen. Mit freiem Hydroxylamin reagiert das freie Dehydrocorydalin in alkoholisch-ätherischer Lösung unter Bildung des Oxims $C_{22}H_{26}O_5N_2$, hell- bis orangegelbe, spröde Rhomboeder, Schmelzpunkt 165° unter Aufschäumen; mit p-Aminodimethylanilin in ätherischer Lösung unter Bildung eines Kondensationsproduktes von der Zusammensetzung $C_{30}H_{35}O_4N_3$. Gelbbraune, warzenförmige Kristalle (nicht völlig rein), Schmelzpunkt 120 bis 130°.

Das Dehydrocorydalin ist eine quartäre Base. Es reagiert in seinen Salzen und in seiner wässerigen Lösung als echte, quartäre Ammoniumbase von der Formel I, in gewissen Fällen als Pseudobase entsprechend der Ketonformel II, welche auch der isolierten festen Base zuzuschreiben sein dürfte.[2])

```
                          C.OCH3
    CH3O         HC      C.OCH3
     C      CH    C        CH
CHO3.C    C     C          C
   HC      C     N        CH2
     CH     C   OH CH2
I           CH3
```

```
                        OCH3
      CH3O                   —OCH3
CH3O—
                 NH
              CO
II            CH3
```

Bei der Reduktion des Dehydrocorydalins entstehen, wie *Gadamer* und *Wagner* gefunden haben, zwei inaktive, mit dem natürlichen Corydalin isomere Basen, von denen die eine bei 135°, die andere bei 158 bis 159° schmilzt. Erstere wurde stets, letztere nur in einzelnen Fällen erhalten. Die Base vom Schmelzpunkt 158—159 konnte durch Bromkampfersulfosäure in eine rechtsdrehende und eine linksdrehende Modifikation zerlegt werden. Sie hat die Bezeichnung r-Mesocorydalin erhalten, ihre Komponenten sind als d- und l-Mesocory-

[1]) *E. Schmidt,* Arch. d. Pharm. Bd. 246. S. 575 (1908).
[2]) *Feist,* Arch. d. Pharm. Bd. 245, S. 586 (1908).

dalin anzusprechen. Der Base vom Schmelzpunkt 135° fällt die Bezeichnung r-Corydalin zu.

Während es zunächst dem Zufall überlassen bleiben mußte, ob bei der Reduktion des Dehydrocorydalins das r-Corydalin allein oder außer diesem noch r-Mesocorydalin erhalten wurde, haben *Gadamer* und *Klee*[1]) die Bedingungen gefunden, die eingehalten werden müssen, um die Reaktion in die eine oder andere Richtung zu leiten: Energische Reduktion führt ausschließlich zum r-Corydalin, langsame zu einem annähernd äquimolekularen Gemisch der beiden Corydaline.

Wenn man daher die wässerige Lösung des Dehydrocorydalinchlorids auf dem Wasserbade mit platiniertem Zink und verdünnter Schwefelsäure reduziert, so ist die ursprünglich intensiv gelbe Lösung noch fünf bis sechs Stunden farblos und bei der weiteren Verarbeitung wird nur r-Corydalin erhalten. Die Ausbeute ist aber niemals quantitativ: Aus 10 *g* Dehydrocorydalinjodid nur etwa 4 *g*. Nach dem Auskristallisieren des r-Corydalins verbleiben beträchtliche Mengen nicht mehr kristallisierbare Basen, die zum Teil Phenolcharakter tragen und durch teilweise Verseifung der Methoxylgruppen entstanden sind. Durch Aufarbeitung, die in Trennung der Phenolbasen von Nichtphenolbasen mit Natronlauge besteht, konnte außer anderen Körpern eine Phenolbase vom Schmelzpunkt 220—224° gewonnen werden, die im Schmelzpunkt, ihren Löslichkeitsverhältnissen und den Farbreaktionen mit inaktivem Corybulbin völlige Übereinstimmung zeigt. Es ist jedoch nicht ausgeschlossen, daß dieser Befund auf eine von vornherein bestehende Beimengung von Corybulbin zurückzuführen ist.

Wenn man hingegen salzsaures Dehydrocorybulbin in Alkohol gelöst mit Zinkstaub und Schwefelsäure bei gewöhnlicher Temperatur bis zur Entfärbung stehen läßt, wozu mehrere Tage erforderlich sind, so erhält man in sehr guter Ausbeute nahezu gleiche Mengen r-Mesocorydalin und r-Corydalin. So wird bei Verarbeitung von 11 *g* salzsaurem Dehydrocorydalin 3,8 *g* Mesocorydalin vom Schmelzpunkt 158 bis 159°, 3,5 *g* r-Corydalin und 1,3 *g* amorphe Base gewonnen. Die Trennung der beiden Corydaline ist sehr einfach. Die reduzierte Lösung wird nach dem Verdünnen mit Wasser durch Destillation im luftverdünnten Raum vom Alkohol befreit, darauf mit Ammoniak übersättigt und mit Äther mehrmals ausgeschüttelt. Die ätherischen Lösungen werden durch ein Natriumsulfatfilter filtriert und auf etwa 300 cm^3 abdestilliert. Nach wenigen Stunden hat sich dann Mesocorydalin in kleinen, sehr feinen Nadeln abgeschieden. Nach einmaligem Umlösen aus Alkohol ist es rein weiß und schmilzt bei 158—159°. Die ätherischen Mutterlaugen geben beim weiteren Einengen keine Kristallisation mehr. Nimmt man den Verdunstungsrückstand mit Alkohol auf, so kristallisiert das r-Corydalin aus.

---

[1]) *J. Gadamer* und *W. Klee*, Arch. d. Pharm. Bd. **254**. S. 295 (1916).

Corybulbin.

$C_{21} H_{25} O_4 N$.

Seine Darstellung wurde bereits auf S. 416 beschrieben.

Eigenschaften. Es schmilzt bei 237—238°, ist fast unlöslich in Alkohol, sehr schwer löslich in Äther und Essigäther, leichter in Chloroform, $[\alpha]_D = +303{,}3^0$, sehr lichtempfindlich. Liefert bei der Oxydation mit Jod in alkoholischer Lösung Dehydrocorybulbin-hydrojodid vom Schmelzpunkt 210—211°. Das freie Dehydrobulbin $C_{21} H_{21} O_4 N + 5 H_2 O$ wird durch Zersetzen des Jodhydrates mit Natronlauge erhalten. Bildet dunkelrotviolette Nadeln aus Wasser, Schmelzpunkt 175—178°, unlöslich in Äther, sehr schwer löslich in kaltem Wasser, leicht löslich in Alkohol und kaltem Wasser. Durch Reduktion mittelst Zinn und verdünnter Schwefelsäure geht das Dehydrocorybulbin in das i-Corybulbin vom Schmelzpunkt 220 bis 222° über; es ist in Alkohol schwer, aber immer noch bedeutend leichter löslich als die natürliche Base.

Isocorybulbin.[1]

$C_{21} H_{25} NO_4$.

Bei der fraktionierten Ausschüttelung der amorphen Corydalisbasen wird das Isocorybulbin in den am schwächsten basischen Anteilen aufgefunden. Aus dem salzsauren Salz wird die Base durch Ammoniak in Freiheit gesetzt und mit Äther ausgeschüttelt. Beim Verdunsten des letzteren hinterbleibt es, wird aus Alkohol umkristallisiert und so in weißen, glänzenden, außerordentlich voluminösen Blättchen erhalten, deren Schmelzpunkt bei 179—180° liegt. Elementarzusammensetzung, die Anzahl der Methoxylgruppen und das optische Verhalten weisen auf eine Isomerie mit Corybulbin, von dem es sich aber durch den Schmelzpunkt, die Löslichkeit in Alkohol und die Form des salzsauren Salzes unterscheidet, hin. Auch in dem Verhalten gegen Alkaloidreagentien und in dem spezifischen Drehungsvermögen zeigt sich weitgehende Ähnlichkeit beider Alkaloide.

	konz. Schwefelsäure	konz. Salpetersäure	*Erdmanns* Reagens	*Fröhdes* Reagens	*Mandelins* Reagens
Corybulbin	farblos	gelb, allmählich dunkler werdend	erst farblos, später ganz schwach gelblich	rotviolett, braun, dann vom Rande her gelbgrün	grün
Isocorybulbin	farblos	gelb, allmählich dunkler werdend	schwach meergrün	rotviolett, braun, dann vom Rande her gelbgrün	grün

[1]) *Gadamer* und *Ziegenbein*, Arch. d. Pharm. Bd. 240. S. 51 (1902).

Also nur im Verhalten gegen *Erdmanns* Reagens zeigt sich eine unbedeutende Verschiedenheit.

Das spezifische Drehungsvermögen des Isocorybulbins ist fast das gleiche wie das des Corybulbins: $[\alpha]^{20}_{D} = +299{,}8^{0}$ gegen $303{,}3^{0}$ [1]) :

0,26 *g* mit Chloroform zu 24,9446 cm^{3} aufgelöst, lenkten im 2 *dm*-Rohr bei 20° den polarisierten Lichtstrahl um + 6° 15' ab.

$[\alpha]^{20}_{D}$, also $= +299{,}8^{0}$.

2. Corycavingruppe.

Corycavin. [1])

$C_{23}H_{23}NO_{6}$.

Es stellt weiße, am Licht allmählich gelb werdende Kristalle dar und schmilzt bei 215—216°. Ist in heißem Chloroform leicht, in heißem Alkohol schwer, in kaltem Alkohol sehr schwer löslich, in Wasser fast unlöslich. Mit Äther läßt es sich, gleich nachdem es aus saurer Lösung durch Basen in Freiheit gesetzt worden ist, also in amorphem Zustande, leicht aufnehmen; es scheidet sich aber in dem Maße, wie es kristallinisch wird, daraus fast völlig wieder ab; diese Abscheidung geht gewöhnlich sehr schnell vor sich. Seine Lösung in Chloroform ist optisch inaktiv. Die Farbreaktionen des Corycavins sind denen des Corycavamins sehr ähnlich, wie aus nachfolgender Zusammenstellung ersichtlich ist.

	H_2SO_4	HNO_3	*Erdmann*	*Fröhde*
Corycavin	schmutzig grün, braun, schließlich rotviolett	grünlich, gelb, nach wenigen Minuten tief orangerot	gelb, schnell schmutzig, grün, oliv werdend	oliv, schnell tief dunkelgrün
Corycavamin	gelb, schnell oliv, schwach braun, schmutzig violett	gelb, nach wenigen Sekunden orangerot	gelblich, schnell grün	oliv

Abbauversuche.

Die Ergebnisse der bisher von *Gaebel* durchgeführten Untersuchungen lassen sich folgendermaßen zusammenfassen: 1. Die Resultate der Elementaranalysen stehen nicht nur mit der Formel $C_{23}H_{23}NO_{6}$, sondern auch mit der Formel $C_{23}H_{21}NO_{6}$ im Einklang. Eine Entscheidung zwischen beiden Formeln ist infolge der Schwerverbrennlich-

[1]) *Gaebel,* Arch. d. Pharm. Bd. 24. S. 8207 (1910).

keit und des hohen Molekulargewichtes des Corycavins durch die Verbrennung allein einwandfrei nicht zu treffen. 2. Die durch die Siedepunktserhöhungsmethode festgestellte Molekülgröße entspricht der oben angegebenen einfachen Formel. 3. Der Ausfall der Acetylierungsversuche ergibt die Abwesenheit von Hydroxylgruppen. 4. Methoxylgruppen können nach *Zeisel* nicht nachgewiesen werden. 5. Die Prüfung auf Methylenoxydgruppen ergibt die Anwesenheit mindestens einer Methylenoxydgruppe. 6. Nach der Methode von *Herzig* und *Meyer* kann eine Methylgruppe am Stickstoff nachgewiesen werden. 7. Der *Hofmann*sche Abbau durch erschöpfende Methylierung ergibt folgende Resultate: a) Durch Kochen von Corycavin mit Jodmethyl in Acetonlösung entsteht das Corycavinmethyljodid, $C_{23}H_{23}NO_6 . CH_3J$ in quantitativer Ausbeute. b) Beim Kochen des Corycavinmethyljodids mit konzentrierter Natronlauge bildet sich eine Methinbase, Corycavinmethin, $C_{24}H_{25}NO_6$, vom Schmelzpunkt 153—154°. c) Die Methinbase liefert mit Jodmethyl wieder ein gut kristallisierendes Jodmethylat, das Corycavinmethin-jodmethylat $C_{24}H_{25}O_6N . CH_3J$. d) Das Corycavinmethin-methyljodid spaltet sich beim Kochen mit konzentrierter Natronlauge in Trimethylamin und eine stickstofffreie Substanz. Die Resultate des *Hofmann*schen Abbaues bestätigen also das Ergebnis der Methylimidbestimmung und charakterisieren das Stickstoffatom als tertiär, monocyclisch gebunden und monomethyliert. 9. Nachdem die Oxydation des Corycavins mit Salpetersäure und mit Kaliumpermanganat faßbare Produkte nicht geliefert hat, ergibt die Oxydation von Corycavinmethin in Acetonlösung neben einer Base vom Schmelzpunkt 195--196° eine Säure $C_{18}H_{15}NO_7$, weiße, rhombische Nädelchen aus Äther, Schmelzpunkt 110—111° unter Zersetzung, fast unlöslich in Wasser, Alkohol, Aceton, Chloroform, Eisessig, leicht löslich in Äther nur in amorphem Zustande.

Das gesamte Verhalten des Corycavins weist auf dessen nahe Verwandtschaft mit dem Protopin hin.

Die vorstehend erwähnte Methode zur Prüfung auf Methylenoxydgruppen beruht auf der Tatsache, daß durch konzentrierte Mineralsäuren aus Verbindungen, die eine oder mehrere Methylenoxydgruppen besitzen, Formaldehyd — oft quantitativ — abgespalten wird, der bei gleichzeitiger Anwesenheit von Phloroglucin sich hiermit zu in Wasser und Säuren unlöslichem Formaldehyd-Phloroglucid kondensiert. Die Ausführung gestaltet sich folgendermaßen: In einem Reagensglase werden 0,02 *g* Alkaloid in 5 *cm*³ Phloroglucin-Schwefelsäure (1,5 *g* Phloroglucin werden in einer Mischung von 75 *g* Wasser und 50 *g* konzentrierter Schwefelsäure durch Erwärmen gelöst; beim Abkühlen scheidet sich ein Teil des Phloroglucins wieder aus; man läßt einige Stunden absetzen und filtriert dann die klare, gelbliche Lösung ab) durch einmaliges schwaches Aufkochen gelöst. Zu der noch heißen Lösung fügt man 2 *cm*³ konzentrierte Schwefelsäure,

schwenkt um und stellt das Reagensglas $^1/_4$ bis $^1/_2$ Stunde in das siedende Wasserbad. Bei methylenoxydhaltigen Alkaloiden nimmt die Reaktionsflüssigkeit eine gelbe Farbe an und bleibt dauernd vollkommen klar. Nach dem Ausfall dieser Reaktion enthält das Corycavin mindestens eine Methylenoxydgruppe.

Corycavidin.[1]

$C_{22} H_{25} O_5 N$.

Bei der Verarbeitung von 25 *kg* Corydalisknollen 1908er Ernte hat *Gadamer* wie stets ganz erhebliche Mengen sogenannter amorpher Alkaloide erhalten. Ihre Verarbeitung geschah (s. S. 416) derart, daß das Gemisch freier Basen mit Salzsäure neutralisiert und in verdünnter Lösung mit Kaliumrhodanidlösung im Überschuß ausgefällt wurde, wobei ein Gemisch von Rhodaniden entstand, das sich durch Behandlung mit Alkohol in einen kristallinischen, in Alkohol schwer löslichen und in einen nicht kristallinischen, in Alkohol leicht löslichen Teil trennen ließ. In letzterem hat *Gadamer* das Corycavidin entdeckt.

Die alkoholische Lösung wird mit alkoholischem Ammoniak im geringen Überschuß versetzt und mit viel Äther und Wasser ausgeschüttelt. Dabei gehen die in Freiheit gesetzten Alkaloide in den Äther über, während Rhodanammonium im Wasser-Alkohol (L) verbleibt. Die Ausschüttelung mit Äther wird mehrfach wiederholt. Nebenbei scheidet sich auch eine harzige Masse aus, die mit A bezeichnet werden soll.

Die ätherischen Alkaloidlösungen werden durch Destillation vom Äther befreit. Der Rückstand wird in 400 cm^3 n/1-Salzsäure gelöst, so daß schwach saure Reaktion besteht, und auf dem Wasserbade eingeengt. Dabei scheidet sich wiederum eine harzige Masse aus — Harz B. Die wässerige Lösung der Chloride wird nun der fraktionierten Ausschüttelung mit Äther unter jedesmaligem Zusatz von 20 cm^3 2n/1-Ammoniak unterworfen, so daß also zehn Fraktionen erhalten werden. Aus den Fraktionen IX und X, die die stärksten Basen enthalten mußten, scheiden sich neben derben, dunkelgefärbten Kristallen, die als Bulbocapnin charakterisiert werden konnten, in geringer Menge kleine, durchsichtige, feine Nadeln aus, die das Corycavidin vorstellen. Da sich das Corycavidin in Äther als fast unlöslich erwies und andererseits die Lösung (L) viel Alkohol enthielt, war anzunehmen, daß sich von dieser neuen Base weitere Mengen in der Lösung (L) und dem Harze A vorfinden würden. Aus ersterer kristallisierte in der Tat nach mehrtägigem Stehen freiwillig eine nicht unbeträchtliche Menge Corycavidin aus. Um die noch ungelösten Anteile ebenfalls zu gewinnen, wird die Lösung (L) durch Eindampfen von Alkohol befreit, wobei sich eine harzartige Masse ausscheidet, die erst mit Wasser gewaschen und

[1]) *Gadamer*, Arch. d. Pharm. Bd. 249. S. 433 (1911).

dann mit alkoholischem Ammoniak, Wasser und Äther behandelt, eine Kristallisation von Corycavidin liefert. Ebenso gelingt die Abscheidung von Kristallen aus dem Harze A, die jedoch bei 205° schmelzen und durch wiederholtes Umkristallisieren nur auf den Schmelzpunkt 209° (unscharf) gebracht werden können, während das Corycavidin bei 210 bis 212° und schon nach einmaligem Umkristallisieren konstant bei 211 bis 213° schmilzt. Dieser Anteil wird daher in das Chlorhydrat verwandelt. Die sich zuerst ausscheidenden Kristalle liefern dann reines Corycavidin.

Harz B mit alkoholischem Ammoniak in Lösung gebracht und mit Äther und Wasser durchgeschüttelt, liefert ebenfalls Corycavidin. Die nicht kristallisierenden Mutterlaugen werden mit n/1-Salzsäure bis zur sauren Reaktion versetzt, wozu 170 *cm*³ notwendig sind, und in zehn Fraktionen mit je 10 *cm*³ 2n/1-Ammoniak und Äther ausgeschüttelt. In jeder Fraktion schied sich bei der Zugabe von Ammoniak und beim Durchschütteln mit Äther eine zunächst flockige Masse aus, die sehr rasch zu einem Harz zusammenfloß. Da sie in allen Fraktionen ein gleiches Äußere besaß, wurde sie in Essigsäure gelöst und vereinigt und nach dem Alkalisieren mit Ammoniak mit viel Äther ausgeschüttelt. Aus letzterem kristallisiert ebenfalls Corycavidin. Aus anderen Fraktionen konnte nichts von der Base isoliert werden. Corycavidin findet sich also in dem amorphen Alkaloidanteil, der als Rhodanid in Alkohol löslich ist, und zwar in den Anteilen, in denen nach dem Bereitungsgange die stärksten Basen zu erwarten sind.

Die Reinigung aller erhaltenen Fraktionen geschieht durch Auflösen in heißem Chlorform und Zugabe von Alkohol nach erfolgter Lösung. Beim Erkalten scheidet sich das Corycavidin in durchsichtigen, glänzenden, völlig farblosen, etwas lichtempfindlichen Kristallen von guter Ausbildung, die in Äther und Alkohol fast unlöslich sind, aus. Die Gesamtausbeute aus 25 *kg* beträgt etwa 10 *g* reine Base und 2 bis 3 *g* nicht ganz reine Base aus den Mutterlaugen.

Man erhält so das Corycavidin in farblosen, durchsichtigen, etwas lichtempfindlichen Kristallen, die etwa 1 Molekül Kristallchloroform enthalten, an der Luft verwittern und bei 212—213° schmelzen, wobei sie (bei etwa 209°) in eine isomere, optisch inaktive Verbindung (i-Corycavidin) vom Schmelzpunkt 193—195° übergehen. Das Corycavidin enthält zwei Methoxyl- und eine N-Methylgruppe, zeigt $[\alpha]_D^{20} = +203{,}1°$ (0,2523 *g* gelöst in Chloroform zu 25 *cm*³). Durch alkoholische Jodlösung wird es nicht verändert. Beim *Hofmann*schen Abbau durch erschöpfende Methylierung entsteht zuerst eine Methinbase, dann ein N-freier Körper, welcher leicht polymerisiert, und Trimethylamin. Der Stickstoff ist daher tertiär und monocyclisch gebunden. Der stickstofffreie Körper liefert bei der Oxydation mittelst Kaliumpermanganat eine kristallisierbare, neutrale Verbindung, vermutlich ein Glykol. Das Corycavidin kann aufgefaßt werden als Corycavamin, in welchem die Dioxy-

methylengruppe durch zwei Methoxylgruppen ersetzt ist. Die Farbenreaktionen beider Alkaloide sind aus der nachfolgenden Zusammenstellung ersichtlich.

	Konzentrierte Schwefelsäure	*Fröhdes* Reagens	*Mandelins* Reagens
Corycavamin	gelb, schnell oliv, später schwach braun und vom Rande her schmutzig violett. Beim Erwärmen grün	oliv	grünlich, durch Oliv zu Braun
Corycavidin	gelb mit einem Stich ins Rötliche, beim Erwärmen grau mit einem Stich ins Grünliche	olivgrün, nach 10 Minuten vom Rande her grünlich, allmählich durchweg dunkelgrün	schmutzig rotbraun; nach 10 Minuten trat die rötliche Farbe deutlicher auf

Corycavamin.

$C_{21} H_{21} O_5 N$.

Es wird aus dem amorphen Basengemisch, aus dem die kristallisierbaren Alkaloide in Form freier Basen oder salzsaurer Salze entfernt sind, mit Hilfe seines sehr schwer löslichen Rhodanids isoliert. Die mit starkem Ammoniak aus dem Rhodanid abgeschiedene Base muß noch durch Überführung in ihr Nitrat und Umkristallisieren des letzteren aus siedendem Wasser gereinigt werden. Sie kristallisiert in rhombischen Säulen vom Schmelzpunkt 149°, $[\alpha]_D^{20} = +166{,}6^0$ (in Chloroformlösung bestimmt). Farbreaktionen s. oben.

VI. Alkaloide der Phenanthrengruppe.

3. Bulbocapningruppe der Corydalisalkaloide.

Wie bereits im Vorhergehenden hervorgehoben wurde, konnte *Gadamer* nachweisen, daß die Corydalisalkaloide Bulbocapnin, Corytuberin, Dicentrin und Glaucin zum Apomorphin in nächster Beziehung stehen, also einen Phenanthrenkern enthalten. Dem Bulbocapnin kommt die Formel $C_{19}H_{19}NO_4$ (I), dem Corytuberin die Formel $C_{19}H_{21}NO_4$ (II) und dem Corydin die Formel $C_{20} H_{23} NO_4$ (III) zu, und alle drei Alkaloide stehen zum Apomorphin $C_{17} H_{15} N(OH)_2$ in nächster Beziehung.

$$\text{I.}\quad C_{17}H_{13}N\begin{cases}OCH_3\\ \begin{matrix}O\\O\end{matrix}\!>\!CH_2\\ OH\end{cases}\qquad \text{II.}\quad C_{17}H_{13}N\begin{cases}(OCH_3)_2\\ \\ (OH)_2\end{cases}$$

$$\text{III.}\quad C_{17}H_{13}N\begin{cases}(OCH_3)_3\\ \\ OH\end{cases}$$

Bulbocapnin.

$C_{19}H_{19}NO_4$.

D a r s t e l l u n g s. S. 414 ff.

E i g e n s c h a f t e n. Es kristallisiert aus absolutem Alkohol in rhombischen Kristallen, die bei 199° schmelzen, löst sich in den üblichen Lösungsmitteln mit Ausnahme von Wasser leicht. Von Alkalien wird es ebenfalls gelöst. Natronlauge nimmt es mit grünlicher Farbe auf; durch Kohlensäure wird es aus der alkalischen Lösung wieder ausgefällt. Optisch aktiv, stark rechtsdrehend; $[\alpha]_D = +237,1^\circ$; $[M]_D = +770,6^\circ$. Das s a l z s a u r e S a l z $C_{19}H_{19}NO_4 . HCl$ kristallisiert in Nadeln und zersetzt sich bei 270° ohne zu schmelzen. Das J o d m e t h y l a t $C_{19}H_{19}NO_4 . CH_3J$ kristallisiert aus heißem Wasser, worin es schwer löslich ist, in glänzenden Nadeln vom Schmelzpunkt 257°. Das Bulbocapnin wirkt wie Corydalin morphiumartig, greift das Herz an und ruft im Unterschied von diesem eine Steigerung der Reflexerregbarkeit hervor.

Abbau und Konstitutionsbeweis.[1])

Freund und *Josephi* konnten den Nachweis einer Methoxylgruppe, des Phenolcharakters und der tertiären Bindung des Stickstoffs erbringen, so daß von ihnen die rationelle Formel I aufgestellt wurde. *Herzig* und *Meyer* stellten dann fest, daß im Bulbocapnin eine Methylimidgruppe enthalten ist. Die Formel erfuhr dadurch eine Erweiterung zu II.

---

[1]) *Gadamer* und *Kuntze*, Arch. d. Pharm. Bd. **249**. S. 487 (1911).

$$\text{I. } C_{18}H_{13}N\begin{cases}(OH)_2\\ OCH_3\end{cases} \qquad \text{II. } C_{17}H_{10}\begin{cases}N.CH_3\\ (OH)_2\\ OCH_3\end{cases}$$

Gadamer und *Kuntze* führten die Methylierung des Bulbocapnins sowohl mit Dimethylsulfat als auch mit Diazomethan durch. In beiden Fällen wird nur eine Methylgruppe angelagert; vorzuziehen ist die Anwendung von Diazomethan, da dann quartäre Base als Nebenprodukt nicht entsteht.

Methylierung mit Diazomethan. Das zu methylierende Bulbocapnin wird fein zerrieben in der dreißigfachen Menge Äther suspendiert; zur Erhöhung der Löslichkeit des entstehenden Methyläthers werden noch zirka 10% Methyalkohol zugesetzt. Nach Zugabe der ätherischen Diazomethanlösung läßt man unter häufigem Umschütteln so lange stehen, bis alles gelöst ist. Die Hauptmenge des Äthers wird abdestilliert, eine berechnete Menge n/1-Salzsäure zugefügt und in einer Schale zur Verjagung der letzten Menge Alkohol und Äther erwärmt, dann mit Wasser aufgenommen und nach Zusatz von Natronlauge mit Äther ausgeschüttelt. Die Ausbeute ist quantitativ. Der so gewonnene Bulbocapnin-methyläther schmilzt bei 130—131° und bildet gut ausgebildete, stark lichtbrechende Kristalle.

Durch die Methylierung ist bewiesen, daß das Bulbocapnin nur eine einzige Phenolhydroxylgruppe enthält, und es entstand die Frage, in welcher Form die beiden anderen Sauerstoffatome gebunden seien. Verschiedene Reaktionen ließen eine Dioxymethylengruppe vermuten und wiesen auf nahe Verwandtschaft des Bulbocapnins mit dem Apomorphin, das später behandelt werden soll, hin. Die Formel des Bulbocapnins ist nunmehr in

$$C_{16}H_{10}\begin{cases}-NCH_3\\ -OCH_3\\ -OH\\ -O\\ -O\end{cases}\!\!>CH_2$$

aufzulösen. Vergleichen wir nun die rationellen Formeln des Apomorphins und Bulbocapnins, wie wir sie jetzt kennen:

$$C_{17}H_{13}N\begin{cases}-OCH_3\\ -OH\\ -O\\ -O\end{cases}\!\!>CH_2 \qquad C_{17}H_{15}N\begin{cases}OH\\ OH\end{cases}$$

Bulbocapnin — Apomorphin

so sehen wir, daß beiden die Muttersubstanz $C_{17}H_{17}N$ zugrunde liegt, die möglicherweise für beide Alkaloide identisch ist.

Die erschöpfende Methylierung nach *Hofmann* brachte den strikten Beweis für die vermuteten nahen Beziehungen. Sie führt zu Körpern, die mit den beim Apomorphin gewonnenen Abbauprodukten analoge Zusammensetzung und Eigenschaften zeigen. Man erhält aus dem Jodmethylat durch Kochen mit Natronlauge eine nicht kristallisierende Methinbase, daraus durch weitere Methylierung und Kochen mit Natronlauge die Vinylverbindung und durch Oxydation der letzteren mit Kaliumpermanganat in Acetonlösung eine Monocarbonsäure. Die Reduktion der Vinylverbindung mit Hilfe der Zinkstaubdestillation ergab dasselbe Methylphenanthren, das *Pschorr* aus dem Apomorphin erhalten hatte. Der *Hofmann*sche Abbau hat also den Beweis erbracht, daß das Bulbocapnin sich von demselben Ringsystem, nämlich der Kombination des Phenanthrens mit dem Isochinolin, ableitet wie das Apomorphin. Der Ort der Substituenten OCH_3, OH und $O_2\,CH_2$ ist zwar noch nicht mit Sicherheit festgestellt, doch besteht große Wahrscheinlichkeit, daß OCH_3 in 3, OH in 4 und $O_2\,C_2\,H_2$ in 5,6 des Phenanthrenkernes angenommen werden muß. Die Konstitution des Bulbocapnins und der sich von ihm ableitenden Derivate, sowie der Verlauf des *Hofmann*schen Abbaus wird durch nachstehende Formeln illustriert:

Bulbocapnin

Monobenzoylbulbocapnin

Dibenzoylbulbocapnin

Bulbocapninmethyläther

Dehydrobulbocapnin-methylätherjodid

Bulbocapninmethinmethyläther

Dimethoxydioxymethylen-vinylphenanthren

Dimethoxydioxymethylen-phenanthrencarbonsäure

Äthylphenanthren

Bulbocapninmethyläther-methyljodid[1]),

$C_{20} H_{21} O_4 N . CH_3 J.$

Die 10%ige Lösung des Methyläthers in Methylakohol wird mit einem Überschuß von Jodmethyl sechs Stunden am Rückflußkühler erhitzt. Das nach dem Erkalten abgeschiedene schneeweiße Kristallpulver wird abgesogen und aus Methylalkohol umkristallisiert. Das Jodmethylat ist schwer in Wasser und kaltem Alkohol, leichter in Chloroform löslich. Schmelzpunkt 245—247°.

[1]) *Gadamer* und *Runtze*, Arch. d. Pharm. T. 249. p. 518 (1911).

Bulbocapninmethin-methyläther[1]), $C_{17}H_{13}O_4 . CH_2 . CH_2 . N(CH_3)_2$.

10 *g* Bulbocapnin werden mit 10 *cm*³ Wasser angeschüttelt und mit der berechneten Menge n/1-Schwefelsäure in Lösung gebracht. Hierzu gibt man unter Umrühren 50 *cm*³ 30%ige Natronlauge und zu dem nunmehr entstandenen Brei 50 *cm*³ Dimethylsulfat. Unter starker Erwärmung, die sich bis zum Sieden des Kolbeninhalts steigert, findet Lösung zu einer klaren, gelblichen Flüssigkeit statt. Zu dieser werden noch heiß 200 *cm*³ Wasser und 200 *cm*³ 30%ige Natronlauge zugegeben und zur Spaltung ein bis zwei Stunden am Rückflußkühler gekocht. Die Methinbase scheidet sich als Öl ab und wird durch Ausäthern getrennt. Die ausgeätherte Flüssigkeit wird noch einmal zirka ein bis zwei Stunden gekocht und wiederum ausgeäthert; die vereinigten Auszüge werden nach dem Trocknen verdunstet. Die Ausbeute an Methinbase beträgt 80—85% der Theorie. Die Methinbase stellt eine zähe, gelbliche Flüssigkeit dar, die leicht in Äther, Alkohol, Chloroform und Aceton löslich ist. Die Lösung ist ohne Einfluß auf die Ebene des polarisierten Lichtstrahls.

Bulbocapninmethin-methyläther-methyljodid, $C_{17}H_{13}O_4 . CH_2 . CH_2 . N(CH_3)_3 J$. Die Methinbase wird mit der zehnfachen Menge Methylalkohol aufgenommen und mit Jodmethyl im Überschuß versetzt. Die Abscheidung erfolgt sehr rasch. Man läßt zirka 6 Stunden stehen, nach welcher Zeit die Umsetzung sicher beendet ist.

3,4 - Dimethoxy - 5,6 - Dioxymethylen - 8 - Vinylphenanthren $C_{17}H_{13}O_4 . CH = CH_2$. 10 *g* des vorstehenden Jodmethylates werden in 400 *g* Methylalkohol unter Erwärmen gelöst und in die warme Lösung 20 *g* gepulvertes Natriumhydroxyd eingetragen. Die Flüssigkeit gerät ins Sieden und es findet reichlich Abspaltung von Trimethylamin statt. Man kocht 4—5 Stunden am Rückflußkühler und verdunstet dann den Methylalkohol vor dem Gebläse. Den Rückstand nimmt man mit Wasser auf und bringt die Vinylverbindung durch Schütteln mit Äther in Lösung. Der Äther wird bei gewöhnlicher Temperatur verdunstet und es scheidet sich dabei das Dimethoxy-dioxymethylen-vinylphenanthren in kleinen, gelblich gefärbten Nadeln ab. Schmelzpunkt 101°, leicht löslich in Äther, Chloroform und Aceton.

3,4 - Dimethoxy - 5,6 - dioxymethylen - 8 - phenanthrencarbonsäure, $C_{17}H_{13}O_4 . COOH$. Die Oxydation der Vinylverbindung wird mit Kaliumpermanganat in Acetonlösung durchgeführt. 6 *g* Dimethoxy-dioxymethylen-vinylphenanthren werden in 300 *g* über Kaliumpermanganat rektifiziertem Aceton gelöst. Hierzu werden unter Umrühren und Abkühlen auf Zimmertemperatur im Verlauf einer halben Stunde eine Auflösung von 10,5 *g* Kaliumpermanganat in 200 *g*

[1]) *Gadamer* und *Runtze*, Arch. d. Pharm. T. **249**. p. 518 (1911).

Wasser hinzugegeben. Nach ein- bis zweistündigem Rühren ist Entfärbung eingetreten. Es wird vom Mangandioxyd abfiltriert, die gelbe Lösung mit gesättigter Kochsalzlösung versetzt, angesäuert und ausgeäthert. Die ätherische Lösung, welche noch viel Aceton enthält, wird wiederholt mit verdünnter Natriumcarbonatlösung durchgeschüttelt und ihr so die Säure entzogen. Die Natriumcarbonatlösung wird wieder angesäuert, die abgeschiedene Säure mit Äther in Lösung gebracht, der Äther getrocknet und verdunstet. Die Säure scheidet sich in rötlich gefärbten, feinen Kristallen ab. Sie schmilzt bei 228°, ist schwer in Äther, kaltem Alkohol und Eisessig, leicht in Chloroform, heißem Alkohol und heißem Eisessig löslich.

Äthylphenanthren $C_{14}H_9 . CH_2 . CH_3$. Die Reduktion des 3,4-Dimethoxy-5,6-Dioxymethylen-8-vinylphenanthrens gelingt durch Destillation mit Zinkstaub. Das Destillat besteht aus einer zum Teil erstarrten Masse. Zur Trennung der Kohlenwasserstoffe wird das Reaktionsprodukt mit Wasserdämpfen destilliert. Das Destillat wird mit Äther ausgeschüttelt und der Äther nach dem Trocknen verdunstet. Der Rückstand besteht aus einer teils öligen, teils kristallisierten Masse. Die kristallinischen Massen werden zwischen Tonplatten gepreßt. Der Schmelzpunkt des Rohproduktes liegt bei 80—85°. Man stellt aus ihm das Pikrat her und zieht es wiederholt mit rektifiziertem Petroläther aus. Es schmilzt dann bei 138—140° und erweist sich identisch mit dem Pikrat des von *Pschorr* synthetisch hergestellten Äthylphenanthrens.

Corytuberin.

$$C_{19}H_{21}O_4N + 5H_2O.$$

Darstellung. Für die Gewinnung größerer Mengen verfährt man nach *Gadamer*[1]) am besten folgendermaßen. Das ursprüngliche alkoholische Extrakt aus den Knollen wird im Dampfkessel von Alkohol befreit und allmählich mit so viel Wasser in der Wärme verrührt, daß die Lösung etwa doppelt soviel wiegt als die angewandte Droge. Nach dem Absetzen der harzigen Abscheidungen, die übrigens noch erhebliche

[1]) *Gadamer*, Arch. d. Pharm. T. **249**. p. 532 (1911).

Mengen von Alkaloiden enthalten, wird die Lösung filtriert. In einer gemessenen Probe wird ermittelt, wie viel Ammoniakflüssigkeit zugesetzt werden muß, daß nach Abscheidung der freien Alkaloide noch eine sehr geringe Mengen Ammoniak (kenntlich am Geruch) im Überschuß vorhanden ist. Ein größerer Überschuß ist zu vermeiden, da dadurch die Ausbeute an Corytuberin sehr verringert wird oder auch ganz ausbleibt. Nunmehr wird die Hauptmenge der Extraktlösung in geeigneten Mengen im Scheidetrichter zunächst mit einem halben Volumen Äther durchgeschüttelt, mit der durch den Vorversuch ermittelten Menge Ammoniakflüssigkeit versetzt und sofort durchgeschüttelt. Die möglichst rasch abgetrennte wässerige Lösung wird noch einmal mit einem halben Volumen Äther ausgeschüttelt und dann sofort in große Zylinder abgelassen. Nach kurzer Zeit beginnt das Corytuberin auszukristallisieren. Die Abscheidung ist nach einigen Tagen beendet. Bei zu langsamem Arbeiten kann es vorkommen, daß die Abscheidung des Corytuberins schon während des Ausschüttelns mit Äther beginnt, wodurch das Arbeiten sehr erschwert wird. Das ausgeschiedene Corytuberin wird abgesogen und bildet ein braunes bis graubraunes Kristallmehl. Die Ausbeute betrug im Jahre 1909 aus 25 *kg* 179 *g* = 0,7% und im Jahre 1910 aus 38 *kg* 579 *g* = 1,5%. Die Reinigung des Corytuberins wird am besten in der Weise bewerkstelligt, daß das Rohalkaloid in einer bekannten, zur Neutralisation mehr als ausreichenden Menge n/1-Schwefelsäure gelöst und nach erfolgter Filtration der fraktionierten Fällung mit n/1-Ammoniak unterworfen wird. Die ersten Fällungen, welche sehr dunkel gefärbt sind, werden abfiltriert, wenn die Mutterlaugen nur noch braun gefärbt sind. Darauf wird durch Zugabe der zur Neutralisation der angewandten Schwefelsäure berechneten Ammoniaklösung das Corytuberin ausgefällt. Der kristallinische Niederschlag wird abgesogen und erst mit Wasser, dann mit Alkohol und endlich mit Äther ausgewaschen. Das ausgewaschene Präparat wird sodann in kleinen Portionen aus kochendem Wasser umkristallisiert.

Eigenschaften. Weiße, an der Luft rasch grau werdende Kristallblättchen, die sich in heißem Wasser (zirka 1:1000) und Alkohol ziemlich gut auflösen und sich beim Erkalten nahezu völlig wieder abscheiden. In Äther ist Corytuberin gar nicht, in Chloroform und Essigäther etwas löslich, leicht löst es sich in Alkalien, die aber, im großen Überschuß angewandt, wieder fällend, aussalzend, wirken. Die Lösungen färben sich an der Luft durch Oxydation rasch dunkel. Der Schmelzpunkt liegt gegen 240° unter Zersetzung.

Abbau und Konstitutionsbeweis.[1]

Wagner stellte in Übereinstimmung mit *Dobbie* und *Lauder* die Gegenwart zweier Methoxylgruppen fest und schloß aus dem Verhalten

[1] *Gadamer*, Arch. d. Pharm. T. 249. p. 527 (1911).

gegen Essigsäureanhydrid, daß die beiden übrigen Sauerstoffatome als Phenolhydroxylgruppen vorlägen. Nachdem die verwandtschaftlichen Beziehungen zwischen Bulbocapnin und Corytuberin deutlich hervortraten, ließ sich die Formel des Corytuberins in

$$C_{17}H_{13}N\begin{cases}(OH)_2\\(OCH_3)_2\end{cases}$$

auflösen, die ohne weiteres denselben Kern, dasselbe Skelett wie im Bulbocapnin vermuten ließ. Das konnte auch tatsächlich nachgewiesen werden. Dabei tritt die Ähnlichkeit mit Apomorphin beim Corytuberin noch deutlicher hervor als beim Bulbocapnin.

Nach dem Verfahren von *Schotten-Baumann* benzoyliert, liefert Corytuberin ein Gemisch von viel Dibenzoyl- und wenig Monobenzoylverbindung; beide gehen beim Kochen mit Benzoylchlorid in eine Tribenzoylverbindung $C_{19}H_{18}NO_4\,(C_6H_5CO)_3$ über. Die Methylierung des Corytuberins mit Dimethylsulfat nach den Angaben von *Pschorr* und *Caro* führt nicht zu einem vollkommen methylierten Corytuberin, einem Corytuberin-dimethyläther-dimethylsulfat, sondern im besten Falle nur zu einem Gemisch zweier Corytuberin-monomethyläther-dimethylsulfate, zum Teil sogar nur zu Corytuberin-dimethylsulfat.

Durch Einwirkung von Diazomethan auf eine absolut-ätherische Suspension des wasserfreien Corytuberins wird ein Gemisch zweier in Äther löslicher Monomethyläther und ein in Äther unlöslicher, am Stickstoff methylierter Körper erhalten, welch letzterer im wesentlichen aus einem Gemisch zweier isomerer Corytuberin-monomethyläther-methylhydroxyde besteht und in Wasser mit stark alkalischer Reaktion leicht löslich ist. Von den beiden in Äther löslichen Monomethyläthern mit den Schmelzpunkten 185° und 149° ist der letztere identisch mit dem Corydin. Corytuberindimethyläther wurde bei der Methylierung mit Diazomethan in Äther nicht gewonnen, zweifellos weil das freie Corytuberin nur eine Phenolhydroxylgruppe im freien Zustande enthält; die zweite ist betainartig gebunden. In sehr schlechter Ausbeute erhält man den Dimethyläther, wenn man eine Anreibung von Corytuberinmonomethylätherchlorhydrat in Amyl- oder Isobutylalkohol mit einer konzentrierten Lösung von Diazomethan in Äther behandelt; die Hauptmenge bleibt unverändert. In befriedigender Ausbeute (50%) wurde der Dimethyläther neben quartären Basen (50%) erst erhalten, als Diazomethan in statu nascendi auf Corytuberin, verteilt in Isoamyläther, zur Einwirkung gebracht wurde.

Eine vollständige Methylierung von Sauerstoff und Stickstoff wurde erreicht, als das nach dem Verfahren von *Pschorr* und *Caro* erhaltene Corytuberin monomethylätherdimethylsulfat mit einem großen Überschuß von Dimethylsulfat geschüttelt und allmählich mit konzentrierter Natronlauge in dem Maße versetzt wurde, daß die auftretende

saure Reaktion eben in eine alkalische umgewandelt wurde. In ganz schwach alkalischer Lösung ist offenbar das Phenolbetain partiell hydrolytisch dissoziiert und so der Methylierung zugänglich.

Das Corytuberindimethylätherdimethylsulfat geht beim mehrstündigen Kochen mit Natronlauge in eine Methinbase (Formel II) über, die nicht kristallisierbar zu sein scheint. Das Jodmethylat oder Dimethylsulfat dieser Methinbase spaltet mit Natronlauge schon bei gewöhnlicher Temperatur, rascher beim Erwärmen Trimethylamin ab unter Bildung eines ziemlich leicht polymerisierenden Vinyltetramethoxyphenanthrens (Formel III). Dieses wurde charakterisiert durch Oxydation, wobei eine Tetramethoxyphenanthrencarbonsäure (Formel V) entstand, ferner durch Bromierung und endlich durch Zinkstaubdestillation. Bei letzterer wurde mühelos dasselbe α-Äthylphenanthren (Formel IV) erhalten, welches *Pschorr* und *Caro* aus Apomorphin gewonnen haben. Damit war bewiesen, daß dem Corytuberin und damit auch dem Corydin das Ringsystem des Apomorphins in der Tat zukommt, das auch im Bulbocapnin nachgewiesen worden ist. Dem Corytuberin kommt demnach die Formel VI zu.

I.

$O(C_6H_5CO)$ $O(C_6H_5CO)$ OCH_3 OCH_3

$\frac{C_6H_5CO}{CH_3}>N-CH_2-CH_2-$

Tribenzoylcorytuberin.

II.

OCH_3 OCH_3 OCH_3 OCH_3

$\frac{CH_3}{CH_3}>N-CH_2-CH_2-$

Corytuberimethindimethyläther.

III. OCH_3 OCH_3 OCH_3 OCH_3 $CH_2:HC$

→ Zinkstaub

IV. $H_3C—CH_2$

Tetramethoxyvinylphenanthren. α-Äthylphenanthren.

V. OCH_3 OCH_3 OCH_3 OCH_3 HOOC

Tetramethoxyphenanthren-carbonsäure.

VI. OH OH H_2 H CH_3N OCH_3 H_2 OCH_3 H_2

Corytuberin.

Abbau des Corytuberins durch erschöpfende Methylierung.[1])

20 *g* Corytuberin werden unter Einleiten von Wasserstoff in 240 cm^3 Wasser verteilt und darauf mit 50 cm^3 Natronlauge von 30% versetzt. Zunächst tritt Lösung als Corytuberinnatrium ein, das aber durch die überschüssige Lauge wieder ausgesalzen wird. Wenn dann 50 cm^3 Dimethylsulfat zugegeben werden, tritt beim Umschütteln unter starker Erwärmung sehr rasch Lösung ein. Zu der noch alkalisch reagierenden Lösung gibt man nochmals 50 cm^3 Dimethylsulfat und schüttelt um, bis saure Reaktion eingetreten ist. Durch Zugabe von $^1/_2$—1 cm^3 konzentrierter Natronlauge alkalisiert man und schüttelt wieder bis zum Eintritt saurer Reaktion, worauf man wieder alkalisiert usf. Nach Verbrauch von 46 cm^3 30%iger Natronlauge bleibt die

---

[1]) *Gadamer*, Arch. d. Pharm. T. **249**. p. 548 (1911).

alkalische Reaktion bestehen, ein Zeichen, daß das Dimethylsulfat verbraucht ist. Die Methylierung ist dann vollständig und nimmt nur etwa $^1/_2$ Stunde Zeit in Anspruch. Zur Überführung in die Methinbase wird die alkalische Lösung ohne weiteres mit 400 *cm*³ Wasser und 30%iger Natronlauge versetzt, wobei Aussalzung der Ammoniumbase zu bemerken ist, und am Rückflußkühler gekocht, bis die Abscheidung als Öl an der Oberfläche schwimmt. In der Regel sind dazu etwa 2 Stunden erforderlich. Nach dem Erkalten wird ausgeäthert; die ätherische Lösung der Methinbase wird über Natriumsulfat getrocknet und dann langsam im Kolben eingedunstet. Kristallisation tritt nicht ein. Die Methinbase verbleibt als zähflüssige Masse von honiggelber bis brauner Farbe. Die Ausbeute beträgt 16 *g*. Für den weiteren Abbau ist die Base genügend rein.

Die Methylierung der Methinbase gelingt sehr leicht, indem man eine ätherische Lösung derselben mit Jodmethyl oder bequemer Dimethylsulfat im Überschuß versetzt. Die Ausscheidung beginnt unter Wärmeentwicklung sofort und ist nach 24 Stunden beendet, ohne daß man nötig hätte, die Reaktion durch Wärmezufuhr zu fördern. Beide Salze bestehen aus gelblich gefärbten Nadeln; das Methylsulfat ist in Wasser leicht löslich und daher für den weiteren Abbau besonders geeignet. Das Jodmethylat schmilzt über 260°.

Abbau des Dimethylcorytuberimethin-methylsulfats zu 3, 4, 5, 6-Tetramethoxy-8-vinyl-phenanthren. 5 *g* Sulfat werden in Wasser gelöst und mit so viel konzentrierter Natronlauge versetzt, daß die zunächst entstehende Trübung eben wieder verschwindet. Sofort macht sich der Geruch nach Trimethylamin bemerkbar. Nunmehr wird erhitzt und die Aminbase in salzsäurehaltigem Wasser aufgefangen. Im Kolben scheidet sich ein gelb bis bräunlich gefärbtes Öl ab. Nach etwa 20 Minuten wird die Destillation unterbrochen, da sich die Abscheidung nicht mehr vermehrt. Nach raschem Abkühlen wird mit Schwefelsäure schwach angesäuert und das Öl durch Schütteln mit Äther in diesen übergeführt. Ein nicht unbeträchtlicher Anteil bleibt als amorphe, flockige Substanz ungelöst (Polymerisationsprodukt). Der stickstofffreie Körper verbleibt beim schnellen Verdunsten der mit Natriumsulfat getrockneten Ätherlösung als gelber Firnis, der zunächst nicht kristallisieren will. Er wird daher noch einmal mit Äther aufgenommen, wobei wiederum polymerisierte Anteile ungelöst bleiben. Die filtrierte, rasch bei gewöhnlicher Temperatur abgedunstete Ätherlösung erstarrt nun zu einer kristallinischen Masse, die nach dem Abpressen auf Ton bei 69° schmilzt. Tetramethoxy-vinyl-phenanthren färbt sich mit konzentrierter Schwefelsäure erst violett, dann blaugrün, zuletzt reiner blau, mit Salpetersäure ohne sich zu lösen dunkel rotbraun, mit *Erdmanns* Reagens dunkel blaugrün, mit *Fröhdes* Reagens grün und mit *Mandelins*

Reagens grün, dunkelgrün, bläulichgrün ähnlich wie mit konzentrierter Schwefelsäure.

Die Zinkstaubdestillation des Tetramethoxy-vinyl-phenanthrens liefert zunächst ein gelbbraunes, fluoreszierendes Öl, das durch Destillation mit Wasserdämpfen in einen flüchtigen und einen nichtflüchtigen Anteil zerlegt wird. Der erstere erstarrt kristallinisch. Die alkoholische Lösung liefert, mit einem Äquivalent Pikrinsäure in absolutem Alkohol versetzt, ein Pikrat, das nach einmaligem Umkristallisieren bei 138—140° schmilzt und sich dadurch als α-Äthylphenanthren charakterisiert.

Oxydation des Tetramethoxy-vinylphenanthrens zu 3, 4, 5, 6-Tetramethoxyphenanthren-8-carbonsäure. Je 2 *g* des Vinylkörpers werden in 200 *g* über Permanganat rektifiziertem Aceton gelöst und unter Rühren tropfenweise mit 3,3 *g* Kaliumpermanganat in 2%iger wässeriger Lösung derart versetzt, daß die Zugabe etwa $1^1/_2$ Stunden dauert. Nach mehrstündigem Stehen ist vollständige Entfärbung des Permanganats eingetreten. Jetzt wird die Acetonlösung abgesogen und der Manganschlamm mit heißem Wasser wiederholt nachgewaschen. Das Filtrat wird mit Chlornatrium gesättigt, mit Schwefelsäure angesäuert und mit Äther zweimal ausgeschüttelt. Nach dem freiwilligen Verdunsten der Aceton-Ätherlösung wird der rote Rückstand mit Äther aufgenommen, mit natronlaugehaltigem Wasser ausgeschüttelt und nach dem Ansäuern in neuen Äther übergeführt; nunmehr wird mit Sodalösung geschüttelt und nach dem Ansäuern wieder in reinen Äther übergeführt. Der Verdunstungsrückstand der letzten Lösung ist kristallinisch und wird aus heißem Eisessig umkristallisiert. Man erhält so die Carbonsäure in Drusen, die, rasch erhitzt, bei 165—167° schmelzen.

Corydin = Corytuberin-monomethyläther.[1])

—OH
—OCH_3
H_2
H
$H_3C.N$
—OCH_3
—OCH_3
H_2
H_2

[1]) *Gadamer,* Arch. d. Pharm. T. **249**. p. 555 (1911).

Es wird aus den stärkst basischen Anteilen der amorphen Corydalisalkaloide erhalten durch Neutralisieren mit Chlorwasserstoff und Kristallisierenlassen des sirupösen Rückstandes oder, falls die amorphen Basen nicht rein genug waren, durch fraktioniertes Fällen des gelösten Hydrochlorids mit Ammoniak und Ausäthern. Um es zu reinigen, ist das salzsaure Salz und dann das freie Corydin öfters umzukristallisieren (letzteres aus absolutem Äther), Schmelzpunkt 129—130°. Farbreaktionen: konzentrierte Schwefelsäure fast farblos, konzentrierte Salpetersäure blutrot, *Erdmanns*, *Fröhdes* und *Mandelins* Reagens grün.

Wie auf S. 436 dargelegt wurde, entsteht bei der Methylierung von Corytuberin neben einer anderen Base auch das Corydin. Daraus geht mit Sicherheit hervor, daß das Corydin der Methyläther des Corytuberins ist und mit der Lösung der Konstitutionsfrage des letzteren war auch gleichzeitig die des ersteren gegeben. Die zweite Base, die bei der Methylierung von Corydin mit Diazomethan entsteht, wird als Isocorydin bezeichnet. Sie schmilzt bei 185° und es ist noch unentschieden, ob sie auch in Corydalis cava vorkommt. In den Farbenreaktionen unterscheidet sich das Isocorydin scharf vom Corydin, ähnelt aber sehr dem Bulbocapnin, wie die nachstehende Tabelle lehrt.

	Bulbocapnin	Isocorydin	Corydin
Konzentrierte Schwefelsäure [1])	orange, nach 15 Minuten violett	farblos	farblos
Konzentrierte Salpetersäure	rotbraun	rotbraun	blutrot
Erdmanns Reagens [1])	blau, dann blauviolett	schwach gelblich. grün	schwach gelblichgrün, allmählich prachtvoll smaragdgrün; nach Stunden rosa
Fröhdes Reagens	dunkelblau	schieferfarben. allmählich leuchtend violett; vom Rande her gelblich, grünlich, Mitte bräunlich	malachitgrün, immer dunkler werdend, vom Rande her gelblich
Mandelins Reagens	hellblau, dunkler werdend	schmutzig violett, allmählich reiner violett, aber nicht so leuchtend wie bei *Fröhdes* Reagens	im ersten Moment violett, doch sofort giftgrün werdend

[1]) Anm. Das abweichende Verhalten des Bulbocapnins ist auf die Bildung von Formalin-Schwefelsäure aus der Dioxymethylengruppe zurückzuführen. Isocorydin wird durch Formalinschwefelsäure erst gelb, dann schmutzig braunrot mit einem Stich ins Violette gefärbt.

Glaucin (I) und Dicentrin (II).[1]

I. OCH_3 OCH_3 H_2 H CH_3N OCH_3 H_2 OCH_3 H_2

II. OCH_3 OCH_3 H_2 H CH_3N O CH_2 H_2 O H_2

In den amorphen Alkaloiden aus dem Kraut von Corydalis cava wurde auch Protopin und Glaucin aufgefunden. Das Glaucin ist isomer mit dem Corytuberindimethyläther und ihm nach seinem Verhalten auch nahe verwandt. Sehr nahe steht dem Glaucin auch das von *Asahina*[2]) in Dicentra patillus entdeckte Dicentrin. Letzteres enthält für zwei Methoxyle des Glaucins eine Dioxymethylengruppe.

Das aus Corydalis cava oder Glaucium luteum erhaltene α-Glaucin schmilzt bei 119—120° und zeigt in 2,6%iger Lösung in 95%igem Alkohol das spezifische Drehungsvermögen $[\alpha]_D = +114{,}1^{\circ}$.

Synthese.

Mit Hilfe der *Pschorr*schen Synthese des Phenanthreno-N-methyltetrahydropapaverins versuchte *Gadamer* die Stellung der Methoxylgruppen im Corytuberin-dimethyläther zu bestimmen. Dieser wurde dabei nicht erhalten. Ein Abfallprodukt, welches durch Ausschütteln der sauren diazotierten und durch Kupfer entdiazotierten Amido-N-methyltetrahydropapaverinlösung mit Chloroform erhalten worden war, gab nach der Reduktion mit Zink und Schwefelsäure einen mit Äther aus alkalischer Lösung ausschüttelbaren Körper, der sich mit Weinsäure in d- und l-Glaucin spalten ließ. Außerdem wurden dabei noch isoliert r-Laudanosin, r-Hydroxylaudanosin, r-Dilaudanosin. Durch diese Synthese ist die Konstitution des Glaucins, Dicentrins und seiner Verwandten Bulbocapnin, Corydin, Isocorydin auf synthetischem Wege festgelegt. Der Reaktionsverlauf der Synthese läßt sich durch die folgenden Formeln veranschaulichen.

---

[1]) *Gadamer*, Arch. d. Pharm. Bd. **249**. S. 566 (1911).
[2]) *Asahina*, Arch. d. Pharm. Bd. **247**. S. 201 (1909).

I. Papaverin — II. Nitropapaverin — III. Aminolaudosin

IV. Diazoniumverbindung — V. Glaucin

Papaverin (I) wird zunächst durch Eintragen in konzentrierte Salpetersäure bei 0—5° C in Nitropapaverin (II) umgewandelt. Durch Einwirkung von Dimethylsulfat auf letzteres in Chloroformlösung entsteht das Methylsulfatmethylat, das durch Umsetzen mit Chlorkalium in wässeriger Lösung das Chlormethylat liefert. Bei der Reduktion mit Zinn und Salzsäure entsteht r-Aminolaudanosin (III). Dieses wird in schwefelsaurer Lösung unter guter Kühlung mit der berechneten Menge Natriumnitrit diazotiert und die Lösung des Diazokörpers (IV) mit Kupferpulver versetzt, wobei lebhafte Stickstoffentwicklung eintritt und unter Ringschluß die Bildung des Glaucins (V) neben der anderer Körper vor sich geht.

Aminolaudanosin (III). Aus 250 *g* Papaverin werden nach der von *Pschorr* ausgearbeiteten, auf S. 346 angegebenen Methode 240 *g* Zinndoppelsalz des Aminolaudanosins gewonnen. Um daraus die freie Base zu erhalten, werden je 30 *g* des Zinnsalzes in 250 *g* Wasser gelöst und mit Schwefelwasserstoff zerlegt. Die salzsaure Lösung wird durch Papierbrei abgesogen, mit 5 cm^3 Natriumbisulfitlösung ver-

setzt und mit 50—60 cm^3 einer gesättigten Pottaschelösung gefällt. Nach dreistündigem Stehen wird die Base abgenutscht und über Ätzkalk auf Ton getrocknet. Die gesamte Ausbeute an Rohbase beträgt 63 *g*. Durch Kochen am Rückflußkühler mit 1 *l* Essigester wird die Base in Lösung gebracht. Aus der filtrierten Lösung scheiden sich 33 *g* und aus der Mutterlauge nach dem Abdestillieren auf $^1/_2$ *l* noch 10 *g* Aminolaudanosin ab; dieses bildet schwach bräunliche Nadeln, die bei 145° schmelzen.

D i a z o t i e r u n g d e s A m i n o l a u d a n o s i n s u n d E n t d i a z o t i e r u n g m i t K u p f e r p u l v e r. Je 2 *g* Aminolaudanosin werden in einem Kölbchen von 250 cm^3 Inhalt in 5 cm^3 verdünnter Schwefelsäure und 10 cm^3 Wasser gelöst. Nach dem Abkühlen durch Stellen in Eis werden etwa 20—30 *g* Eis in haselnußgroßen Stücken und 6 cm^3 n/1-Natriumnitritlösung unter lebhaftem Umschwenken hinzugegeben. Die bräunlichgelbe Lösung nimmt dabei eine dunkel olivgrüne Farbe an. Nach einigen Minuten wird mit je 1 *g* Kupferpulver (Naturkupfer C-Kahlbaum) versetzt, wodurch sofort eine lebhafte Stickstoffentwicklung angeregt wird und die Farbe in Rot umschlägt. Nach Beendigung der Gasentwicklung (etwa 1 Stunde) wird noch etwa 2 bis 3 Stunden gewartet und dann die tiefrote Lösung durch Papierbrei abgesogen.

R e d u k t i o n. Die aus 30 *g* Amidolaudanosin erhaltene rote Alkaloidsalzlösung wird ohne weitere Vorbehandlung mit Zink und Schwefelsäure reduziert, wobei sich etwas harzige Massen ausscheiden. Die hellbräunlich gewordene Flüssigkeit wird mit Ammoniak übersättigt und viermal mit Äther ausgeschüttelt. Der nach dem Abdestillieren des Äthers verbleibende honiggelbe bis braune Verdunstungsrückstand wird in Salzsäure gelöst und in 500 *g* 5%ige Natronlauge unter starkem Umrühren filtriert und so eine rohe Scheidung in Nichtphenolbasen (a) und Phenolbasen (b) erreicht. In den Nichtphenolbasen ist das Glaucin enthalten. Der harzige Anteil a wird mit etwa 50 cm^3 eines Gemisches aus etwa gleichen Teilen Wasser und Salzsäure übergossen, bis zur Lösung gelinde erwärmt und dann 24 Stunden stehen gelassen. Dabei erstarrt die Lösung zu einem Brei von Kristallen (α), die von den Mutterlaugen (β) abgesogen und mit verdünnter Salzsäure nachgewaschen werden. Die Kristalle sind fast rein weiß. Nach Überführung in freie Base sind zur Verwandlung in d-Bitartrat 8,5 cm^3 2n/1 Weinsäure erforderlich (= 3 *g* Base). Nach mehrtägigem Stehen beträgt die Ausbeute an l-Glaucin-d-bitartrat 1,9 *g*. Die Mutterlaugen davon liefern 1,9 *g* d-Glaucin-l-bitartrat. Aus den letzten stark dunkel gefärbten Mutterlaugen kann nach dem Übersättigen mit Natronlauge r-Laudanosin isoliert werden. Die aus den Bitartraten gewonnenen d- resp. l-Glaucine schmelzen wie das natürliche, aus Glaucium luteum oder Corydalis cava bereitete a-Glaucin bei 119—120°. Das spezifische

Drehungsvermögen ergab sich in alkoholischer Lösung zu ± 115,4° (0,65 *g* zu 25 cm^3 gelöst, d = 2, α = 6,0). Das Jodmethylat schmilzt bei 218—220°.

Dicentrin.

(Formel s. S. 440.)

Es ist von *Y. Asahina*[1]) aus Dicentra pusilla Sieb. et Zucc. dargestellt worden und wohl identisch mit dem von *C. Heyl*[2]) aus Dicentra formosa isolierten Alkaloid vom Schmelzpunkt 168—169°. Seine Formel ist $C_{20}H_{21}NO_4$. Von den vier Sauerstoffatomen sind zwei als Methoxylgruppen vorhanden, von den zwei übrigen ist sicher, daß sie nicht als Hydroxyle vorliegen, höchstwahrscheinlich liegen sie als Dioxymethylengruppe vor. Der Stickstoff ist, wie das Verhalten gegen Jodmethyl beweist, tertiär gebunden. Es ist mit dem Bulbocapninmethyläther isomer und zeigt in seinen Farbreaktionen große Ähnlichkeit mit denen, welche das Glaucin liefert.

	Glaucin	Dicentrin
Konz. Schwefelsäure . .	farblos, allmählich bläulich	anfangs farblos, rasch schön violett
Erdmanns Reagens . . .	hellblau	farblos, rasch blau
Fröhdes Reagens	sofort cyanblau	sofort tief blau
Mandelins Reagens . . .	erst grüne Mischfarbe dann blau	tief blau

Die physikalischen Eigenschaften, Schmelzpunkt und spezifisches Drehungsvermögen, Löslichkeit der freien Basen und ihrer Salze weisen ebenfalls auf die angenommenen Beziehungen hin; speziell zeigt das spezifische Drehungsvermögen dieselbe Größenordnung: + 113,3—114,1 bei Glaucin (in alkoholischer Lösung) steht + 61,6—62,7 bei Dicentrin (in Chloroform) gegenüber. Endlich ist auch die physiologische Wirkung beider Alkaloide sehr ähnlich.

---

[1]) *Asahina*, Arch. d. Pharm. Bd. **247**. S. 202 (1909).
[2]) *Heyl*, Arch. d. Pharm. Bd. **241**. S. 313 (1903).

Physiologisches Verhalten

des Glaucins nach *Hans Meyer*.	des Dicentrins nach *Iwakawa*.
An Fröschen zeigt sich leichte Hirnnarkose, die sich mit bald schwindender Steigerung der Reflexerregbarkeit verbindet. . .	An Fröschen wie an Warmblütern in kleinen Dosen eine leichte Narkose. Bei den Reflexversuchen zeigt das Rückenmark des Frosches eine allmähliche Abnahme der Erregbarkeit bis zum Erlöschen.
Bei Säugetieren schwache Narkose.	
. . . sehr heftige epileptiforme Krämpfe, die stundenlang sich periodisch in kurzen Intervallen wiederholen.	. . . in mittleren Gaben ein Krampfzustand, welcher bei Warmblütern auf Reizung eines oberhalb des Rückenmarkes gelegenen Zentrums zurückzuführen ist.
Es lähmt das Herz und anscheinend auch die Gefäße.	Die Tätigkeit des Herzens wird geschwächt bis völlig gehemmt unter Lähmung des Gefäßnervenzentrums.

Bei einer Übereinstimmung in so vielen Punkten, in physikalischer. chemischer und physiologischer Hinsicht, ist der Schluß gerechtfertigt, daß Dicentrin ein Glaucin ist, in welchem in der 5,6-Stellung die Methylengruppe für zwei Methylgruppen eingetreten ist.

Physiologische Wirkung der Corydalisalkaloide.[1]

Im Mittelalter hat die Pflanze Corydalis cava in ihren verschiedenen Teilen arzneiliche Verwendung gefunden. *F. Peters* hat die nachfolgenden acht Corydalisalkaloide einer vergleichenden Prüfung auf ihre physiologische Wirkung unterworfen. Die an Kalt- und Warmblütern ausgeführten Versuche haben zunächst gezeigt, daß die getroffene Einteilung nach dem chemischen Verhalten im allgemeinen richtig ist. Nur das Corytuberin, das zur Bulbocapningruppe gerechnet wird, gehört physiologisch nicht zur Bulbocapningruppe. Es nimmt in pharmakologischer Beziehung eine ähnliche Sonderstellung ein wie in chemischer. Während alle anderen Alkaloide morphiumartig wirken und das Herz angreifen, ist dies beim Corytuberin nicht der Fall. Alle übrigen Alkaloide zeigen untereinander eine gewisse Verwandtschaft. indem sie alle an Fröschen eine morphiumartige Narkose und die weiter unten beschriebene Herzwirkung hervorrufen. Andererseits aber unterscheiden sie sich gemäß den drei chemischen Gruppen:

die Corydalingruppe mit Lähmung des Rückenmarks,

die Corycavingruppe mit Erregung motorischer Zentren,

die Bulbocapningruppe — wenigstens bei Fröschen — mit Steigerung der Reflexerregbarkeit.

---

[1]) *F. Peters*, Inauguraldissertation Marburg 1904; — *Gadamer*, Arch. d. Pharm. Jahrg. 1905. S. 113.

Durch die ihnen gemeinsamen Wirkungen stehen sie in naher Beziehung zu den Papaveraceenalkaloiden; den dort bestehenden Gruppen kann man zwei der hier vorhandenen anreihen, und zwar die Corydalingruppe zur Morphin-, die Bulbocapningruppe zur Codeingruppe, während die Corycavingruppe dort kein Analogon besitzt.

In praktischer Richtung dürfte von den untersuchten Alkaloiden nur das Bulbocapnin in Betracht kommen, und zwar wegen seiner Eigenschaft, auf Katzen immobilisierend zu wirken; denn erstens könnte man es für die vivisektorische Untersuchung der Katzen als eine Art Narkotikum benutzen. Andererseits hat das Bulbocapnin vielleicht auch in der Veterinärpraxis einen therapeutischen Wert, denn, wie bekannt, reagieren Pferde, Rinder u. a. auf Morphium, wie die Katzen, mit Aufregungszuständen; es ist daher an die Möglichkeit zu denken, daß das Bulbocapnin auch auf die genannten Tiere in gleicher Weise wie auf Katzen beruhigend wirken wird, was ein erheblicher Vorteil sein würde. Die therapeutische Verwendung erscheint um so möglicher, als die bei subkutaner Applikation wirksame Dosis (= 0,02 *g* pro Kilogramm Körpergewicht) in keiner Weise lebensgefährlich wirkte.

Die nachstehende Zusammenstellung gibt einen Überblick über die pharmakologische Wirkung der acht Alkaloide:

I. Corydalingruppe.

a) Corydalin.

Bei Fröschen:

1. Morphiumartige Narkose mit folgender Lähmung des Rückenmarkes;
2. Schwächung der allgemeinen Reaktionsfähigkeit des Herzens bis zum diastolischen Stillstande desselben.

Bei Warmblütern:

1. Schwache Narkose(?);
2. Schädigung der muskulo-motorischen Apparate des Herzens;
3. vorübergehende Gefäßlähmung.

b) Corybulbin wie Corydalin.

c) Isocorybulbin wie Corydalin.

II. Corycavingruppe.

a) Corycavamin.

Bei Fröschen:

1. Morphiumartige Narkose mit folgender Erregung motorischer Zentren und dann eintretender Lähmung des Rückenmarkes;
2. wie Corydalin 2.

Bei Warmblütern:

1. Gesteigerte Tränen- und Speichelsekretion;
2. epileptiforme Krämpfe ohne Steigerung der Reflexerregbarkeit;
3. Schädigung der muskulo-motorischen Apparate des Herzens in den Anfällen zentral bedingte Verlangsamung der Frequenz und Steigerung des Blutdruckes.

b) Corycavin wie Corycavamin.

III. Bulbocapningruppe.

a) Bulbocapnin.

Bei Fröschen:

1. Morphiumartige Narkose mit zuerst eintretender Erregung und dann folgender Lähmung des Rückenmarkes;
2. wie Corydalin 2.

Bei Warmblütern:

1. An Katalepsie erinnernde Aufhebung der willkürlichen wie reflektorischen Bewegungen bei erhaltenem Tonus und Statik der Muskulatur und bei bestehender Perzeption sensibler Reize;
2. gesteigerte Tränen- und Speichelsekretion;
3. bei Katzen Schädigung der muskulo-motorischen Apparate des Herzens, die bei Hunden nicht so deutlich hervortritt;
4. Verlangsamung der Atmung.

b) Corydin.

Bei Fröschen:

1. Morphiumartige Narkose mit anfänglicher Erregung und folgender Lähmung des Rückenmarkes;
2. wie Corydalin 2;

Bei Warmblütern:

1. Schwache Narkose;
2. gesteigerte Tränen- und Speichelsekretion, Erbrechen;
3. Verlangsamung des Pulses durch Vagusreizung;
4. Steigerung des Blutdruckes durch zentrale Erregung;
5. Verlangsamung der Atmung, Tod durch Atemstillstand.

c) Corytuberin.

Bei Fröschen:

1. Steigerung der Reflexerregbarkeit.

Bei Warmblütern:

1. Tonische Krämpfe mit geringer Steigerung der Reflexerregbarkeit;
2. gesteigerte Tränen- und Speichelsekretion, Erbrechen;
3. Verlangsamung des Herzschlages durch Vagusreizung;
4. Steigerung des Blutdruckes in den Anfällen;
5. Erhöhung der Atemfrequenz, Tod durch Atemstillstand

Morphiumalkaloide.

Das Opium, früher auch als Mekonium bezeichnet, wird erhalten aus verschiedenen Varietäten der Mohnpflanze, Papaver Somniferum L. Man macht zur Erntezeit in die noch unreifen Frucktkapseln mehrere Einschnitte, wobei der Milchsaft in reichlicher Menge ausfließt und nach dem Eintrocknen gesammelt werden kann. Das so erhaltene Opium ist ein Gemenge der verschiedensten Stoffe. Die darin vorkommenden etwa 20 Alkaloide finden sich teils am Mekonsäure (Oxychelidonsäure), teils an Milchsäure und Schwefelsäure gebunden vor. Die Konstitution von Narkotin, Narcein, Papaverin und Laudanosin kann als einwandfrei erwiesen gelten, wie aus den Darlegungen auf S. 331 ff. hervorgeht. Dagegen ist die Frage nach dem inneren Bau von Morphium, Codein und Thebain, die man unter der Bezeichnung Morphiumalkaloide in eine Untergruppe zusammenfaßt, noch nicht vollständig klargelegt. Die drei Alkaloide enthalten sicherlich einen Phenanthrenkern. Dahingegen herrschen noch Zweifel darüber, welcher Art der stickstoffhaltige Ring ist, der ihnen zugrunde liegt.

Morphin.

HO.
CH_2
O
CH CH
$N.CH_3$
C C
H
OH C CH_2 CH CH_2
CH_2

Das Morphin ist die Hauptbase des Opiums (3—23%) und letzteres verdankt seine charakteristische pharmakologische Wirksamkeit vor allem der Anwesenheit von Morphin.

Für die **Darstellung des Morphins** kommt in erster Linie türkisches Opium aus Kleinasien in Frage. Nur in schlechten Erntejahren wird auch das morphinärmere, narkotinreichere persische Opium herangezogen. Das Opium wird aus dem Milchsafte, der aus den angeritzten Mohnkapseln ausfließt, in verschiedener Weise gewonnen[1]); es enthält

[1]) Über die Opiumgewinnung in Persien macht *A. F. Stahl* (Chem. Zeitschr. Bd. 64. S. 804 [1908]) folgende Mitteilungen:

Was die Kultur des Mohnes anbetrifft, so kann dieselbe zwecks Opiumgewinnung nur dort unternommen werden, wo im Frühjahr fast keine atmosphärischen Niederschläge bei hoher Temperatur vorkommen. Der Mohn wird im November ausgesät und

dementsprechend wechselnde Mengen (von Spuren bis gegen 21%) Morphin, welches in demselben an Mekon- und Schwefelsäure gebunden ist. Zur Gewinnung dieses Alkaloids sind verschiedene Verfahren angegeben worden.

Nach dem von *Gregory*[1]) verbesserten *Robertson*schen Verfahren wird zerschnittenes Opium mit Wasser von 38° extrahiert. Weil die Alkaloide nicht frei, sondern an Säuren gebunden vorliegen, gehen sie hierbei in Lösung über. Der Auszug wird unter Zusatz von gepulvertem Marmor zum Sirup verdampft, dazu überschüssiges Chlorkalzium gebracht und damit einige Minuten lang gekocht. Die Basen werden hierdurch in Chlorhydrate übergeführt. Nach dem Verdünnen der erkalteten Flüssigkeit mit etwas Wasser scheiden sich Flocken von mekonsaurem Kalzium und braunen harzartigen Substanzen ab. Man filtriert und dampft das Filtrat zur Kristallisation ein. Es scheidet sich ein Gemenge der Chlorhydrate von Morphin, Codein und bisweilen Pseudomorphin ab, während die übrigen Alkaloide, wie im vorhergehenden wiederholt erwähnt wurde, in der schwarzen Mutterlauge gelöst bleiben. Die Kristalle werden durch Umkristallisieren aus Wasser oder Alkohol gereinigt und aus ihrer wässerigen Lösung das Morphin durch Ammoniak gefällt. Aus dem Filtrat vom Morphin kann das Codein mit Kalilauge abgeschieden werden.

Merck[2]) extrahiert zur Morphingewinnung zerkleinertes Opium mit kaltem Wasser, verdampft den Auszug bei einer 60° nicht übersteigenden Temperatur zur Sirupdicke und trägt dann gepulvertes Natriumcarbonat ein, so lange sich noch Ammoniak entwickelt. Nach 24 Stunden wird der Niederschlag gesammelt, zunächst mit kaltem Wasser, dann mit 80%igem Weingeist gewaschen, schließlich in Essig-

---

im Mai geerntet. Je hellere Farbe das Produkt hat, desto höher steht es im Werte. Daher werden die Einschnitte in die Mohnköpfe bei Sonnenuntergang gemacht und der ausgeflossene verdickte Saft vor Sonnenaufgang eingesammelt, da sonst das Sonnenlicht verdunkelnd auf das Produkt wirkt. Dieser Schire-Teriak (von Schir = Milch) wird in kupfernen Kesseln verschiedener Größe gesammelt, wobei die Kessel mit Ziegenhäuten verschlossen werden, und kommt so in den Handel.

Die weitere Verarbeitung des Schire-Opiums hängt davon ab, ob es für den Export oder den Verbrauch im eigenen Lande bestimmt ist. Im ersteren Falle wird das Schire-Opium auf etwa $^3/_4$ seines Quantums unter beständigem Rühren auf leichtem Kohlenfeuer eingekocht und erhält darauf einen Zusatz von Weintraubensaft und anderen nicht näher bekannten Ingredienzien. Darauf wird diese Mischung etwa drei Stunden lang bei beständigem Rühren langsam eingekocht, die so gewonnene Paste geknetet und zu kleinen Stangen ausgerollt, die in Papier gewickelt auf den Markt kommen.

[1]) *Gregory*, Neue Methode zur Abscheidung des Morphins aus dem Opium. Ann. d. Chem. Bd. 7. S. 261.

[2]) *Merck*, Über die verschiedenen, gegenwärtig im Handel befindlichen Opiumsorten und deren Gehalt an organischen Basen. Ann. d. Chem. Bd. 18. S. 79; Über bengalisches Opium und einen bei der Untersuchung desselben aufgefundenen eigentümlichen Stoff. Bd. 21. S. 202; Über *Kuklas* Verfahren zur Darstellung eines reinen und krystallisierten essigsauren Morphins. Bd. 24. S. 46.

säure unter Vermeidung eines Überschusses davon gelöst. Aus der mit Tierkohle entfärbten Lösung wird die Base mit Ammoniak gefällt.

Nach *Mohr*[1]) wird ein Teil in Scheiben zerschnittenes Opium eine halbe Stunde lang mit 3 Teilen Wasser gekocht, dann nach dem Kolieren und Auspressen noch zweimal in ähnlicher Weise mit lauem Wasser behandelt. Man dampft die gesamte Lösung auf die Hälfte des Gewichtes vom Opium ein und kocht den so erhaltenen Rückstand mit $^1/_4$ Teil in Kalkbrei verwandelten Ätzkalk. Hierauf wird durch Leinwand koliert, der Rückstand ausgepreßt, noch zweimal mit Wasser angerührt und wieder gepreßt. Die gewonnenen Morphinkalzium enthaltenden Flüssigkeiten werden auf das doppelte Gewicht des angewandten Opiums eingeengt, mit $^1/_{10}$ Teil Salmiak vermischt und damit kurze Zeit gekocht. Nach acht Tagen wird das in braunen Körnern ausgeschiedene Morphin gesammelt und durch Überführung in das Chlorhydrat gereinigt. Bei diesem Verfahren bleibt in der basischen, Chlorammonium enthaltenden Lösung nicht selten eine erhebliche Menge Morphin gelöst, die, indem sie den Salmiak zersetzt, Morphinchlorhydrat zurückbildet, das sich in feinen Nadeln abscheidet.

Bestimmung des Morphins. Da der Wert des Opiums wesentlich durch dessen Gehalt an Morphin bedingt wird, so sind zur Ermittlung der Morphinmenge in demselben zahlreiche Methoden in Vorschlag gebracht worden. Am meisten zu empfehlen ist die von *Dieterich* auf Grund langjähriger Versuche ausgearbeitete Methode, welche gestattet, das Alkaloid in reiner kristallisierter Form quantitativ abzuscheiden und zur Wägung zu bringen.[2])

6 *g* Opiumpulver verreibt man mit 6 *g* Wasser, verdünnt und spült das Ganze in ein tariertes Kölbchen, in welchem die Anreibung durch Zusatz von Wasser auf ein Gesamtgewicht von 54 *g* gebracht wird. Man läßt unter öfterem Schütteln eine Stunde lang stehen, filtriert, sammelt 42 *g* des Filtrats, versetzt dieselben mit 2 cm^3 Normalammoniak, mischt gut, aber unter Vermeidung überflüssigen Schüttelns und filtriert sofort durch ein bereitgehaltenes Faltenfilter von 10 cm^3 Durchmesser.

36 *g* dieses Filtrats, entsprechend 4 *g* Opium mischt man in einem genau tarierten *Erlenmeyer*schen Kolben mit 10 *g* Äther, fügt 4 cm^3 Normalammoniak hinzu und läßt stehen. Nach 5stündigem Stehen digeriert man mit Äther, filtriert und spült mit äthergesättigtem Wasser nach, trocknet den Filterinhalt bei 100°, trägt ihn ins Kölbchen zurück und setzt das Trocknen bis zur Gewichtskonstanz fort.

---

[1]) *Mohr,* Über die Darstellung des Morphins und seiner Salze. Ann. d. Chem Bd. **35**. S. 119.

[2]) *E. Dieterich,* Über die Bestimmung des Morphins. Pharm. Zentralh. Bd. **31**. S. 591 (1890); Zeitschr. f. anal. Chem. Bd. **29**. 484 (1890). — *C. Pape,* Über die Bestimmung des Morphins. Apoth.-Zeitung. Bd. **24**. S. 70 (1909).

Diese Methode zur quantitativen Bestimmung des Morphins ist auch für Opiumextrakt und Opiumtinktur anwendbar.[1])

Bestimmung des Morphins in Opiumpräparaten.

L. Débourdeaux[2]) prüfte die Bestimmungsmethoden des Morphins im Opium und in den Opiumpräparaten von 6 verschiedenen Pharmakopöen nach, wobei er folgendes feststellte. Der Morphingehalt eines als solches zu verwendenden Opiums muß unter Benutzung von Ätzkalk zum Freimachen des Alkaloids aus seinen unlöslichen Verbindungen bestimmt werden, damit der wirkliche Morphinwert erhalten wird. Die Präparate der deutschen, belgischen, schweizerischen und amerikanischen Pharmakopöen, in denen das Opium als solches verwendet wird, werden alsdann hinsichtlich ihres wirklichen Morphingehaltes gleichwertig mit denjenigen der französischen, englischen und spanischen Pharmakopöen.

Der Morphingehalt des zur Darstellung von flüssigen, wässerigen oder alkoholischen Opiumpräparaten oder Extrakten dienenden Opiums muß unter Benutzung von reinem Wasser als Lösungsmittel ermittelt werden. Die Wassermenge ist im Maximum auf die zehnfache Gewichtsmenge des Opiums zu bemessen. Man bestimmt so nur dasjenige Morphin, welches bei der Herstellung der Präparate direkt in das Lösungsmittel übergeht.

Das beste Bestimmungsverfahren ist dasjenige, welches auf der Verwendung von Chlorammonium beruht. Damit jedoch das Ammoniak, welches das Morphin ausfällen soll, freigemacht wird, muß, soweit es sich um Opiumpräparate handelt, welche durch einfaches Ausziehen des Opiums mit Wasser bereitet werden, oder Bestimmungen des löslichen Morphins in Frage kommen, dem Zusatz des Chlorammoniums eine Reinigung durch Ätzkalk vorausgehen. Alsdann werden die deutschen Präparate, welche mindestens 10% mehr Morphin enthalten, als diejenigen der andern Pharmakopöen, diesen entsprechen.

Bestimmung des Gesamtmorphins im Opium. Man mischt 15 *g* Opium mit 6 *g* gelöschtem Kalk, verreibt das Gemisch mit Wasser zu einem Gesamtgewicht von 171 *g* und filtriert nach 2 Stunden 104 cm^3 = 105,5 *g* ab. Zu dieser Flüssigkeit gibt man 10 cm^3 95%igen Alkohol und schüttelt, darauf 50 cm^3 Äther, schüttelt wiederum und schließlich 2 *g* Chlorammonium, löst dieses durch gelindes Umschwenken auf und läßt das Ganze 24 Stunden stehen. Hierauf gießt man den Äther durch einen tarierten Goochtiegel ab, wäscht die Flüssigkeit mit 10 cm^3 Äther nach, dekantiert diese ebenfalls, bringt sodann das auskristallisierte Morphin in den Tiegel, wäscht 6mal mit je 5 cm^3 mit Morphin

[1]) *M. Franke*, Chem. Zentralbl. **1908**. II. S. 914.

[2]) *L. Débourdeaux*, Bestimmung des Morphins im Opium und in den Opiumpräparaten. Journ. Pharm. et Chim. [4.] T. **7**, p. 13, 65, 105 (1911); T. **8**. p. 301 (1913).

und Äther gesättigtem Wasser nach (Filtrat muß chlorfrei sein), trocknet bei 100°, spült das Morphin fünfmal mit je 10 *cm*³ Benzol ab, trocknet es von neuem bei 100° und wägt.

Bestimmung des löslichen Morphins im Opium. Man mischt 18 *g* pulverisiertes Opium mit 144 *g* Wasser, läßt das Gemisch unter wiederholtem Schütteln 2 Stunden stehen, reibt andererseits 5,30 *g* gelöschten Kalk mit 29,70 *g* Wasser an, mischt beide Flüssigkeiten, läßt 1 Stunde stehen, filtriert 104 *cm*³ = 105,5 *g* ab und verfährt weiter wie oben.

Bestimmung des Morphins in den Opiumpräparaten. Man dampft 150 *g* Tinktur auf etwa 45 *g* ein, bzw. löst 7,5 *g* Extrakt in 40 *g* Wasser, reibt diese Flüssigkeiten mit 6 *g* gelöschtem Kalk an, verdünnt auf 156 *g*, filtriert 100 *g* ab und verfährt weiter wie oben.

Die von *Débourdeaux*[1]) ausgearbeitete Methode zur Bestimmung des Morphins in den sauren Opiumauszügen beruht auf folgenden Beobachtungen. Morphin löst sich zu zirka 1% in gesättigtem kohlensauren Wasser; eine solche Lösung scheidet beim Eindampfen Kalziumcarbonat und Morphin ab. Eine mit Kohlendioxyd gesättigte Opium- oder Opiumtinktur-Kalklösung scheidet beim Erhitzen Kalizumcarbonat ab, während das Morphin von neuem in Lösung geht. Diese neue Morphinlösung wird erst durch das Doppelte der theoretischen Menge Ammoniak völlig gefällt.

150 *g* mit 10%iger Essigsäure angesäuerte *Sydenhem*sche Opiumtinktur behandelt man mit überschüssiger Kalkmilch, bringt sie auf mindestens 300 *cm*³, filtriert und wäscht mit 50 *cm*³ Wasser nach. Filter samt Niederschlag verteilt man nochmals in 150 *cm*³ Wasser, filtriert und wäscht dreimal mit je 50 *cm*³ Wasser nach. Die gewonnene Flüssigkeit wird mit Kohlendioxyd gesättigt; man filtriert, wenn nötig, und wäscht das Unlösliche mit etwas kohlensaurem Wasser nach. Ein kleines Volumen der Flüssigkeit dampft man auf dem Wasserbade ein. Flüssigkeit und Niederschlag engt man in einem Becherglas auf 100 *g* ein, läßt erkalten und gibt 50 *cm*³ Äther und 10 *cm*³ norm. Ammoniak, entsprechend zirka 3 *g* kristallisiertem Morphin, hinzu. Man läßt 24 Stunden in der Kälte stehen, dekantiert den Äther, filtriert und wäscht Becherglas und Filter fünfmal mit je 5 *cm*³ Wasser, welches mit Morphin und Äther gesättigt ist, nach. Das Filtrat darf nach Zusatz von 2,5 *cm*³ Normal-Natronlauge innerhalb 24 Stunden kein Morphin mehr auskristallisieren lassen. Filter samt Niederschlag bringt man in das Becherglas zurück, und trocknet das Ganze bei 100°. Hierauf gibt man Kalkmilch aus 5 *g* gelöschtem Kalk und 118 *g* Wasser hinzu.

---

[1]) *L. Débourdeaux*, Bestimmung des Morphins in den sauren Opiumauszügen. Journ. Pharm. et Chim. [7.] Bd. 8. S. 424 (1913).

Es wird angenommen, daß 1,5 *g* Morphin und 0,5 *g* Kalk und Extraktivstoffe in Lösung gegangen sind, und daß 120 *g* der Flüssigkeit 150 *g* *Sydenham*scher Tinktur entsprechen. Nach eingetretener Lösung versetzt man einen aliquoten Teil der filtrierten Flüssigkeit mit $^1/_{10}$ Volumen 95% igem Alkohol und $^1/_2$ Volumen Äther und 2 Gewichtsteilen Chlorammonium, läßt 24 Stunden in der Kälte stehen, filtriert das Morphin ab, wäscht es mit Wasser, welches mit Morphin und Äther gesättigt ist, aus, trocknet es bei 100°, wäscht es mit Benzol, trocknet es von neuem bei 100° und wägt.

Gehaltsbestimmung der Opiumtinktur.[1]) Das Verfahren des D. A. B. 5 zur Gehaltsbestimmung der Opiumtinktur ist zwar einwandfrei und elegant, läßt sich aber noch beträchtlich vereinfachen. *P. Bohrisch* und *F. Kürschner* arbeiteten auf Grund eigener Versuche, sowie der Vorschläge von *Wiebelitz, Frerichs* und *Decker* und *E. Richter* folgende Arbeitsweise aus: 50 *g* Opiumtinktur dampft man auf 15 *g* ein, verdünnt mit Wasser auf 38 *g*, fügt unter Umschwenken 2 cm^3 einer Mischung von 17 *g* Ammoniakflüssigkeit und 83 *g* Wasser hinzu, filtriert sofort durch ein trockenes Faltenfilter von 10 *cm* Durchmesser in ein Kölbchen und setzt zu 32 cm^3 Filtrat = 40 *g* Opiumtinktur unter Umschwenken 10 cm^3 Essigester und 5 cm^3 einer Mischung aus 17 *g* Ammoniak und 83 *g* Wasser hinzu, verschließt das Kölbchen, schüttelt den Inhalt 10 Minuten tüchtig durch, fügt noch 20 cm^3 Essigester zu und läßt unter zeitweiligem, leichtem Umschwenken eine Viertelstunde stehen. Alsdann bringt man zuerst die Essigesterschicht möglichst vollständig auf ein glattes Filter von 8 *cm* Durchmesser, gib zu der im Kölbchen zurückgebliebenen wässerigen Flüssigkeit nochmals 10 cm^3 Essigester, bewegt die Mischung einige Augenblicke lang und bringt zunächst wieder die Essigesterschicht auf das Filter. Nach dem Ablaufen der ätherischen Flüssigkeit gibt man die wässerige Lösung, ohne auf die an den Wandungen des Kölbchens haftenden Kristalle Rücksicht zu nehmen, auf das Filter und spült dieses und das Kölbchen mindestens fünfmal mit je 5 cm^3 mit Äther gesättigtem Wasser nach. Nachdem das Filter vollständig abgetropft ist, bringt man das Morphin noch feucht samt Filter in eine etwa 200 cm^3 fassende Flasche aus weißem Glase, löst das im Kölbchen verbliebene Morphin in 25 cm^3 $^1/_{10}$-n-Salzsäure, spült den Kölbcheninhalt mit 50 cm^3 Wasser in die Flasche und titriert nach Zusatz von Äther und Jodeosin in üblicher Weise mit $^1/_{10}$-n-Kalilauge. Aus der Anzahl der zur Sättigung des Morphins verbrauchten Kubikzentimeter $^1/_{10}$-n-Salzsäure ergibt sich durch Multiplikation mit 0,07125 der Morphingehalt in 100 *g* Opiumtinktur. 1 cm^3 $^1/_{10}$-n-Salzsäure = 0,02852 *g* Morphin.

---

[1]) *P. Bohrisch* und *F. Kürschner*, Zur Gehaltsbestimmung der Opiumtinktur. Apoth.-Zeitung. Bd. 30. S. 213, 219, 226, 232 (1915).

Mikrotitrieranalyse von Opiumpräparaten.[1])

Die von *G. Söderberg* angegebene Arbeitsweise muß genau befolgt werden. Die Resultate stimmen alsdann mit den Ergebnissen der vom Arzneibuch vorgeschriebenen Untersuchungen gut überein.

M i k r o b e s t i m m u n g d e s M o r p h i n g e h a l t e s i m O p i u m p u l v e r. In einem gut verschlossenen 25 *g*-Kolben läßt man 1 *g* Opiumpulver mit 8 *g* Wasser 2 Stunden bei 50° unter zeitweiligem Umschüteln stehen, filtriert die Flüssigkeit durch Watte in einen anderen gleichgroßen Kolben, versetzt in einem dritten Kolben 6 *g* des Filtrats (= 0,697 *g* Opium) mit $^1/_2$ cm^3 Ammoniakflüssigkeit (10 + 90), verschließt den Kolben, schüttelt 10 Minuten lang, gibt weitere 3 cm^3 Essigester hinzu und läßt unter zeitweiligem Umschütteln bis zum andern Tage stehen. Hierauf filtriert man den Essigester durch ein Filter von 4 cm^3 Durchmesser ab, schüttelt den im Kolben verbliebenen Rest mit 1,5 cm^3 Essigester durch, bringt auch diesen und nach völligem Abtropfen auch die übrige Flüssigkeit aufs Filter, wobei jedoch die Kristalle im Kolben zu verbleiben haben. Kolben und Filter spült man sodann zweimal mit je 1 cm^3 mit Essigester gesättigtem Wasser nach und trocknet dann beide bei 100°. Man bringt die auf dem Filter befindlichen Kristalle vorsichtig in den Kolben zurück, löst das so erhaltene Morphin in 5 cm^3 $^1/_{10}$-n-Salzsäure, filtriert die Lösung durch dasselbe Filter in einen 75—100 cm^3-Kolben, wäscht Filter, Kork und Kolben mit etwa 30 cm^3 Wasser nach und titriert in Gegenwart von 1 Tropfen n-Methylorange oder 2 cm^3 ätherischer Jodeosinlösung mit $^1/_{10}$-n-Kaliumhydroxyd zurück.

M i k r o b e s t i m m u n g d e s M o r p h i n g e h a l t e s i m O p i u m e x t r a k t. Man löst 0,6 *g* Extrakt wie oben angegeben in 8 cm^3 Wasser, gibt unter vorsichtigem Umschwenken 0,4 cm^3 Ammoniakflüssigkeit (17+83) hinzu und filtriert sofort durch Watte. 6 *g* des Filtrats versetzt man unter Umschütteln mit 2 cm^3 Essigester und 1 cm^3 Ammoniakflüssigkeit (17+83), schüttelt 10 Minuten lang, gibt weitere 4 cm^3 Essigester hinzu, läßt stehen, filtriert zuerst die Essigesterschicht ab und verfährt weiter wie oben.

M i k r o b e s t i m m u n g d e s M o r p h i n g e h a l t e s i n d e r O p i u m t i n k t u r. 10 *g* Tinktur dampft man auf etwa 3 *g* ein, verdünnt mit Wasser auf 7,6 *g*, versetzt unter Umschwenken mit 0,4 cm^3 Ammoniakflüssigkeit und filtriert sofort durch Watte. 6,4 *g* des Filtrats versetzt man mit 2 cm^3 Essigester und 1 cm^3 Ammoniakflüssigkeit (17 + 83), schüttelt 10 Minuten mit 4 cm^3 Essigester, filtriert nach weiteren 15 Minuten die Essigesterschicht ab und verfährt weiter wie oben.

---

[1]) *G. Söderberg*, Farmaceutik Revy 1918, Nr. 8 und 9. — Pharm. Post. Bd. 51. S. 385 (1918).

Zur Konstatierung einer Morphiumvergiftung werden die betreffenden Leichenteile (Lunge, Leber, Magen oder Speisenreste) mit verdünnter Salzsäure extrahiert, die kolierte Lösung mit einem geringen Überschuß von Ammoniak vermischt, zur Trockne verdampft und der Rückstand 3—4mal mit heißem Amylalkohol ausgezogen. Den beim Verdunsten des Amylalkohols bleibenden Rückstand behandelt man sodann für den Fall, daß vermutet werden kann, die Vergiftung sei durch Opium anstatt durch Morphin selbst verursacht, mit heißer Sodalösung, um das Narcein zu beseitigen, dann das Ungelöste zur Entfernung von Narkotin, Papaverin und Thebain mit Benzol und reinigt das etwa rückständige Morphin durch Auflösen in heißem Amylalkohol und Verdunsten desselben.

Nachweis des Morphins. Es gibt eine große Anzahl von Farbenreaktionen auf Morphin, die zumeist auf den reduzierenden Eigenschaften desselben beruhen.

Eisenchlorid erzeugt in einer Lösung des Morphins oder eines seiner Salze eine blaue Färbung, welche beim Erwärmen und Zusatz von Säuren verschwindet.

Da Morphin in saurer Lösung mit salpetriger Lösung außerordentlich leicht reagiert, und zwar unter Bildung gefärbter Produkte. so lassen sich auf diese Weise die geringsten Mengen des Alkaloids scharf nachweisen. Spuren von Morphin geben mit einem Tropfen Nitritlösung eine deutliche Gelbfärbung, die bei Zugabe von Lauge orange wird.[1])

Versetzt man eine geringe Menge von Morphin (freie Base) mit einigen Tropfen säurefreien Methyl- oder Äthylalkohols und einem kleinen Kristall von Urannitrat, so färbt sich die Flüssigkeit beim Umrühren je nach der vorhandenen Alkaloidmenge mehr oder weniger intensiv rot.[2]) Wenn das Alkaloid in großem Überschuß zugegen ist, so kann sich ein Niederschlag von Morphinuranat bilden, der bei Vermehrung der Urannitratmenge verschwindet. Liegt das Morphin als Chlorhydrat vor, so versetzt man die wässerige Lösung desselben mit einem Kristall Uranacetat oder einigen Tropfen einer gesättigten Lösung dieses Salzes. Auf Zusatz von Säuren oder Ätzalkalien verschwindet die rote Färbung wieder. — Diese Farbenreaktion ermöglicht den Nachweis von $^1/_{10}$ *mg* Morphin. Erhöhen läßt sich die Empfindlichkeit der Reaktion dadurch, daß man das Alkaloid in sein Chlorhydrat verwandelt, den Überschuß an Salzsäure auf dem Wasserbad verjagt, einen Tropfen Uranacetatlösung zusetzt und die Flüssigkeit eindampft. Man erhält bei Gegenwart von 0,05 *mg* Morphin einen deutlich wahrnehmbaren roten Rückstand.

---

[1]) *H. Wieland* und *P. Kappelmeier*, Ann. d. Chem. Bd. **382**. S. 319 (1911).

[2]) *J. Aloy* und *Ch. Rabaut*, Charakterisierung des Morphins und der Phenole mit Hilfe der Uransalze. Bull. Soc. Chim. [4.] Vol. **15**. p. 680 (1914).

Diazoreaktion des Morphins.[1]) Morphin und seine Salze lassen sich in alkalischer Lösung mit Diazoniumverbindungen zu Farbstoffen kuppeln. Am besten eignet sich zur Kuppelung die Diazobenzolsulfosäure. Zur qualitativen Prüfung auf Morphin versetzt man die betreffende Salzlösung mit einer frisch bereiteten, etwa 2%igen, wässerigen Lösung von Diazobenzolsulfosäure und macht dann mit Soda oder Natriumbicarbonat alkalisch. Hierbei entsteht nach Konzentration der Alkaloidlösung eine tiefrote bis hellrote Färbung, die auf Zusatz von verdünnter Säure in Orange umschlägt. Die Empfindlichkeitsgrenze der Reaktion liegt unterhalb 1 : 10.000. Die anderen Opiumalkaloide, einschließlich der synthetisch dargestellten, wie Dionin, Heroin, Peronin, vermögen nicht, mit Diazoniumverbindungen echte Farbstoffe zu bilden. Auch von den übrigen pharmakologisch bekannten Alkaloiden läßt sich nur eine geringe Zahl mit Diazoniumverbindungen zu echten Farbstoffen kuppeln. Die physiologische Wirkung des Morphins wird durch die Kuppelung mit Diazoniumverbindungen aufgehoben. Der Morphindiazofarbstoff wird durch Reduktionsmittel entfärbt, doch gelingt es nicht, ein bestimmtes Reduktionsprodukt zu fassen.

Die obige Diazoreaktion läßt sich in der toxikologischen Chemie zum Nachweis des Morphins neben seinen Substituenten oder anderen Alkaloiden verwenden. Auch zur quantitativen kolorimetrischen Bestimmung kann die Diazoreaktion mit Vorteil verwendet werden. Man versetzt hierbei in Anlehnung an die Arbeitsweise von *Heiduschka* und *Faul*[2]), je nach der vermutlichen Konzentration, welche zuvor durch eine qualitative Probe annähernd festgestellt worden ist, ein bestimmtes Volumen der Morphinlösung mit 1 cm^3 einer frisch bereiteten Lösung von 3 *g* Diazobenzolsulfosäure in 100 cm^3 Wasser und 10 cm^3 konzentrierter Sodalösung und vergleicht die Stärke der entstandenen Färbung mit einer aus Morphinlösungen von bekanntem Gehalt gleichzeitig bereiteten Farbenskala. Durch Verwendung des Kolorimeters von *Autenrieth* läßt sich die jeweilige Herstellung einer Vergleichsfarbenskala umgehen. Reife Mohnköpfe ergaben bei einer derartigen Bestimmung einen Morphingehalt von 0,050 bis 0,065%. Die Samen erwiesen sich als morphinfrei.

Nachweis des Oxymorphins in Gegenwart von Morphin.[3]) Man bereitet sich eine 1%ige Kaliumferricyanidlösung und eine genau neutralisierte, 10%ige Natrium-Acetatlösung. Bei Lösungen, die nicht mehr als 1‰ Oxymorphin enthalten, gibt man pro Kubikzentimeter Lösung nacheinander 2 Tropfen der Kaliumferricyanid- und 2 Tropfen der Natrium-Acetatlösung hinzu, während 1%ige Oxy-

---

[1]) *L. Lautenschläger,* Arch. d. Pharm. Bd. **257**, S. 13 (1919).

[2]) *Heiduschka* und *Faul,* Arch. d. Pharm. Bd. **255**, S. 172 (1917).

[3]) *L. Grimbert* und *A. Leclère,* Über den Nachweis von Oxymorphin in Gegenwart von Morphin. Journ. Pharm. et Chim. [7.] T. **10**. p. 425 (1914).

morphinlösungen einen Zusatz von je 6 Tropfen der beiden Reagenslösungen erhalten. Handelt es sich um den Nachweis von Oxymorphin in Gegenwart von Morphin, so sind beide Basen zuvor in die Chlorhydrate überzuführen, worauf man in der möglichst genau neutralisierten Lösung die oben angegebene Reaktion ausführt. Bei Gegenwart von Oxymorphin entsteht eine deutliche Trübung, bzw. Fällung. Die Empfindlichkeitsgrenze beträgt 1:20.000. Der Oxymorphin-Niederschlag ist in Wasser fast unlöslich (100 cm^3 löst 0,003 *g*), leicht löslich dagegen in verdünnten Säuren, Alkalien und Alkalicarbonaten, unlöslich in Dicarbonatlösungen. Die Reaktion ist negativ mit Morphin, Codein, Thebain, Apomorphin, Chinin, Strychnin, Brucin, Atropin, Kaffein, Kokain.

L. Grimbert und *A. Leclère* haben festgestellt, daß reines Oxymorphin die Grünfärbung mit formolhaltiger Schwefelsäure nicht gibt, sondern lediglich eine rötliche Färbung erzeugt. Die Grünfärbung ist bedingt durch die Gegenwart einer Spur von Ferricyankalium. Andererseits erleidet die purpurviolette Färbung des Morphins durch formolhaltige Schwefelsäure auf Zusatz von etwas Ferricyankalium keine Veränderung.

Eigenschaften des Morphins.

Das Morphin kristallisiert aus der alkoholischen Lösung meistens in farblosen Säulen, die 1 Molekül Kristallwasser enthalten, verliert sein Kristallwasser bei 90—100°, schmilzt unter Zersetzung gegen 230°, ist geruchlos und von anhaltend bitterem Geschmack. Es ist unlöslich in reinem Chloroform, Petroläther, Benzin, spärlich löslich in Äther. Alkohol löst das Morphin in der Kälte schwer, bedeutend leichter beim Kochen. Morphin löst sich ferner in 1000 Teilen kalten, in 400 Teilen kochenden Wassers. In Alkalihydroxyden löst sich das Morphin leicht, in Ammoniak dagegen schwierig. Säuren nehmen Morphin leicht auf, besonders Essigsäure.

Morphin ist sehr oxydationsfähig; es reduziert in der Kälte die Gold- und Silbersalze, vom Sauerstoff der Luft wird es schon in alkalischer Lösung oxydiert, ebenso von salpetriger Säure, Kaliumpermanganat und Ferricyankalium. Bei allen diesen Reaktionen bildet sich ein ungiftiger, in Alkalien löslicher Körper von der Formel

$$(C_{17}H_{18}NO_3)_2,$$

der mit dem aus dem Opium gewonnenen Pseudomorphin identisch ist.

$$2C_{17}H_{19}NO_3 + O = (C_{17}H_{18}NO_3)_2 + H_2O$$

Wasserentziehende Mittel, wie Oxalsäure, Schwefelsäure, Salzsäure, Phosphorsäure, die Alkalien, eine konzentrierte Chlorzinklösung, wirken in doppelter Weise auf Morphin ein. Bald führen sie es in verschiedenartige Kondensationsprodukte über (Trimorphin, Tetramor-

phin usw.) bald entziehen sie ihm 1 Molekül Wasser und bilden Apomorphin.

$$C_{17}H_{19}NO_3 = C_{17}H_{17}NO_2 + H_2O$$
Morphin. Apomorphin.

Salze. Das Morphin besitzt ziemlich stark basische Eigenschaften, weswegen seine Salze mit Säuren große Beständigkeit aufweisen. Sie sind kristallisierbar, lösen sich meistens ziemlich leicht in Wasser und Alkohol, nicht in Äther, besitzen bitteren Geschmack und sind giftig. Morphinhydrochlorid,

$$C_{17}H_{19}NO_3 . HCl + 3H_2O,$$

durch Lösen des Morphins in verdünnter Salzsäure und Auskristallisieren gewonnen, ist das in der Medizin meist angewandte Salz dieser Base. Kristallisiert in seideartigen Fasern vom Schmelzpunkt 200°. Löst sich in ungefähr 24 Teilen Wasser, sehr wenig in absolutem Alkohol, nicht in Äther, dagegen in 19 Teilen Glycerin. — Das Sulfat $C_{17}H_{19}NO_3 . H_2SO_4 + 5H_2O$ wird in zarten Nadeln erhalten, wenn Morphin genau mit Schwefelsäure neutralisiert wird.

Die Alkyläther des Morphins bilden sich beim Erwärmen der Base mit Natriumäthylat und Alkyljodiden. In dieser Weise stellte *Grimaux* den Morphinmethyläther $(CH_3O)(OH)C_{17}H_{17}NO$ dar, welcher sich mit dem Codein identisch erwies. Bei Anwendung von Äthyljodid entsteht Codäthylin $(C_2H_5O)(HO)C_{17}H_{17}NO$ (s. w. unten). Die Verbindungen werden indessen nur erhalten, wenn 1 Molekül Alkyljodid auf 1 Molekül Morphin einwirkt. Werden 2 Moleküle des ersteren angewandt, so bilden sich die Jodalkylate der Codeine, z. B. Codeinjodmethylat $(CH_3O)(HO)C_{17}H_{17}NO . CH_3J$, welches mit dem aus Codein und Methyljodid gewonnenen Additionsprodukt vollkommen identisch ist.

Salzsaurer Morphinäthyläther = Dionin[1])

$$C_{17}H_{17}(OH)(OC_2H_5)NO . HCl + H_2O$$

bildet ein weißes, geruchloses, bitter schmeckendes, mikrokristallinisches Pulver vom Schmelzpunkt 123—125°, leicht löslich in Wasser mit neutraler Reaktion, sehr leicht löslich in Alkohol, unlöslich in Äther und Chloroform. Aus seinen wässerigen Lösungen wird das Dionin durch die meisten Alkaloidreagenzien schon in großer Verdünnung gefällt. Von dem Codein unterscheidet es sich hinsichtlich seiner Farbenreaktionen fast gar nicht, wohl aber durch sein Verhalten gegen Ammoniak. Während nämlich aus 5 cm^3 einer 10%igen salzsauren Codeinlösung durch einige Tropfen Ammoniak (d = 0,91) freies Codein gefällt wird, aber bei Zusatz von 1 cm^3 Ammoniak dauernd gelöst bleibt,

---

[1]) *L. Hesse,* Pharm. Centr. H. Bd. 40. S. 1 (1899). *E. Merck,* Jahresbericht 1899. S. 12.

wird das unter denselben Bedingungen ausgefällte Äthylmorphin erst auf Zusatz von 5 *cm*³ vorübergehend gelöst, um nach kurzer Zeit sich kristallinisch abzuscheiden. Die freie Base schmilzt bei 93° und kristallisiert mit $1 H_2O$ in glänzenden Prismen. Die Abscheidung findet bei einer Verdünnung $^1/_{100}$ noch deutlich statt. Von Morphin unterscheidet sich das Dionin dadurch, daß 1 *cm*³ seiner 1%igen wässerigen Lösung mit der Lösung eines Körnchens Kaliumferrocyanid in 10 *cm*³ Wasser, welche einen Tropfen Eisenchloridlösung enthalten, allmählich blaugrün gefärbt wird, während Morphin sofort eine dunkelblaue Färbung gibt. Das Dionin hat sich als schmerzstillendes und schlafbringendes Mittel bewährt.

Salzsaurer Morphinbenzyläther = Peronin[1]) bildet ein aus mikroskopischen Prismen bestehendes weißes, voluminöses Pulver, welches in 133 Teilen kalten Wassers, 218 Teilen 95%igem Alkohol, 390 Teilen Chloroform und 100 Teilen Holzgeist löslich ist. Alkalien fällen die freie Base als weißen, käsigen Niederschlag. Von den Peroninreaktionen sind hervorzuheben: Konzentrierte Schwefelsäure löst mit gelber Farbe, welche beim Erwärmen in braunrot, rot, dunkelrot übergeht. Die schwefelsaure Lösung, sofort mit einer Spur Salpetersäure versetzt, wird dunkelrotbraun. Verreibt man 0,02 *g* Ammoniummolybdat mit einigen Tropfen konzentrierter Schwefelsäure und streut Peronin darauf, so entsteht eine prachtvoll violette Färbung, welche durch Braun in beständiges Blau übergeht.

Acetylmorphin $C_{17}H_{18}NO_2(O.COCH_3)$, entstanden durch Erhitzen des Morphins mit Essigsäureanhydrid, tritt in zwei Modifikationen auf, einer α- und einer β-Verbindung, die sich dadurch unterscheiden, daß die erstere kristallisierbar ist und ein in Wasser sehr schwer lösliches Hydrochlorid bildet, während die letztere amorph ist und ihr Hydrochlorid in Wasser sehr leicht löslich ist. Die β-Verbindung wird bei dieser Reaktion in größerer Menge gebildet. Die α-Verbindung wird leichter erhalten beim Kochen des Diacetylderivates mit Wasser und schmilzt bei 187°.

Diacetylmorphin, auch Heroin genannt, wird am besten durch langsames kaltes Auflösen von Morphin in Acetylchlorid (geringer Überschuß) dargestellt.[2]) Schmelzpunkt 171°.

Physiologische Eigenschaften. Das Morphin ist dasjenige Alkaloid, auf welches vorzugsweise die Wirkung des Opiums zurückzuführen ist. Es ist ein heftiges Gift und wirkt in kleineren Dosen herabstimmend, in größeren ganz aufhebend auf die Tätigkeit der Nervencentra. Als schmerzstillendes und schlafbringendes Mittel findet es, namentlich in Form des Hydrochlorids, die ausgedehnteste Anwendung. Indes kann

[1]) *Schneegans*, Pharm. Ztg. Bd. 42. S. 248 (1897).
[2]) *Hesse*, Ann. d. Chem. Bd. 222. S. 206 (1884).

sich der Mensch allmählich an größere Mengen Morphin gewöhnen. Unter normalen Verhältnissen können freilich oft geringe Mengen von Morphin schon letal wirken. Morphin besitzt eine komplizierte Wirkung. Dieselbe besteht in erster Linie in Verminderung der Funktionen des Großhirns, besonders des Empfindungsvermögens, bis zur völligen Unterdrückung. Dadurch werden die hervorstechenden Folgen der Morphindarreichung hervorgerufen. Schmerzstillung, Hypnose, Euphonie, Narkose. Nach größeren Dosen verbreitet sich die Lähmung auf die willkürlichen und die von Schmerz erzeugenden Reizen abhängigen reflektorischen Bewegungen, die ebenfalls vollständig unterdrückt werden. Schließlich bewirkt es bei einigen Tierarten in der Art des Strychnins eine Steigerung der von Sinnesreizen beherrschten Reflexempfindlichkeit und Tetanus. Die letzte Wirkung tritt bereits mehr in den Vordergrund beim Codein und vollständig beim Thebain, das sich physiologisch der Strychningruppe eingliedert. Das Morphin wird wesentlich vom Gehirn angezogen und hier auch zerstört. Dabei macht sich, einhergehend mit der „Angewöhnung" genannten Immunität, bei wiederholtem Gebrauch eine stärkere Anziehung und Zerstörung durch die Gehirnsubstanz geltend.[1])

Es war von Interesse zu prüfen, wie weit der im Morphin enthaltene Phenanthrenkern an der Wirkung beteiligt ist. Die diesbezüglichen Untersuchungen haben bisher folgendes ergeben.[2])

Phenanthren bedingt wohl die tetanische Wirkung des Morphins, da diese bei den Phenanthrolen stark hervortritt, auch in der Carbonsäure und selbst in der Sulfosäure sich äußert. Anhäufung von alkylierten und arylierten Hydroxylen im Phenanthrenkern setzt die Krampfwirkung und Giftwirkung wesentlich herab. Narkotische Wirkung besitzen die bisher untersuchten Präparate nicht.

Phenanthrenchinonderivate scheinen sich etwas abweichend zu verhalten. Phenanthrenchinon-3-sulfosäure erzeugt keine Krampferscheinungen, ist aber ein ausgesprochener Methämoglobinbildner.[3]) 2-Bromphenanthrenchinonsulfosäure verursacht schwere Vergiftungserscheinungen und Organdegenerationen und wirkt bei direkter Einführung in die Venen insofern morphinähnlich, als die Atemtätigkeit verlangsamt und vermindert wird.[4]) An dieser Stelle ist auch das Epiosin von *Vahlen* (Methyldiphenylenimidazol) zu erwähnen.[5]) Es

---

[1]) *Cloetta*, Arch. f. exp. Pathol. u. Pharmakol. Bd. **50**. S. 453 (1903).

[2]) *Bergell* u. *Pschorr*, Zeitschr. f. physiol. Chem. Bd. **38**. S. 44 (1903); — *Hildebrandt*, Arch. f. experim. Pathol. u. Pharmakol. Bd. **59**. S. 140 (1908).

[3]) *Bergell* und *Pschorr*, Zeitschr. f. physiol. Chem. Bd. **38**. S. 17 (1903).

[4]) *J. Schmidt*, Ber. d. Deutsch. chem. Ges. Bd. **37**. S. 3565 (1904).

[5]) *Vahlen*, Arch. f. exper. Pathol. u. Pharmakol. Bd. **47**. S. 368 (1902); — *Pschorr*, Ber. d. Deutsch. chem. Ges. Bd. **35**. S. 2729 (1902).

stumpft die Schmerzempfindlichkeit ab, wirkt in geringem Grade hypnotisch, in weit stärkerem krampferregend.

$N.CH_3$

N CH

Epiosin

Es scheint, daß die narkotische Wirkung des Morphins durch Angliederung eines stickstoffhaltigen Ringes an den Phenanthrenkern bedingt ist. Um sie zu stärkerer Geltung zu bringen, muß das Phenolhydroxyl (in 3-Stellung) des Morphins, das die Bindung an die Nervensubstanz vermitteln dürfte, frei sein. Codein, in dem dieses Hydroxyl methyliert ist, ruft zwar in kleinen Dosen einen narkotischen Zustand hervor, aber viel kürzer und viel weniger tief als Morphin; nach großen Dosen ist dieser Zustand kaum noch wahrzunehmen, weil die tetanische Wirkung in den Vordergrund tritt. Gleichartig wirken Äthylmorphin (Dionin), Amyl- und Benzylmorphin (Peronin). Ähnliche Veränderungen der Wirkung bedingt auch der Eintritt von Säureradikalen (Acetyl, Benzoyl usw.) in das Phenolhydroxyl[1]; doch stehen die so erhaltenen Verbindungen, jedenfalls infolge der leichteren Abspaltbarkeit der hindernden Radikale, dem Morphin näher als das Codein und seine Homologen. Praktische Verwendung findet das Diacetylderivat (Heroin). An Morphinderivaten zeigte sich auch, daß man aus Tierversuchen nicht ohne weiteres auf das Verhalten einer Verbindung beim Menschen schließen darf. So ist Codein für Kaninchen viel giftiger als Morphin, für den Menschen aber viel weniger giftig.[2] Am ähnlichsten dem Menschen scheint sich, wenigstens für derartige, das Nervensystem vorwiegend affizierende Körper, die Katze zu verhalten.

Beim Vergleich der Opium- und Morphinwirkung zeigte sich, daß die schwachen Nebenalkaloide in Kombination miteinander weit stärker wirken, als den geringen Einzelwirkungen der bekannten Komponenten entspricht. Es müßten also im Opium entweder noch andere bisher unbekannte Alkaloide von narkotischer Wirkung vorhanden sein, oder die Gegenwart der Nebenalkaloide läßt die narkotische Wirkung kleinster Morphingaben stärker hervortreten.[3] Die stopfende Wirkung des Morphins besteht in einer hochgradigen Ver-

[1]) *N. Mering, Mercks* Jahresber. **1898**. S. 5.
[2]) *Mayor,* Therap. Monatshefte **1903**.
[3]) *R. Gottlieb* u. *A. v. d. Eeckhout,* Chem. Zentralbl. **1898**. II. S. 2023.

zögerung der Magenentleerung; eine direkte Darmwirkung tritt demgegenüber völlig zurück.[1])

Beziehung des chemischen Baues der Opiumalkaloide zu ihrer Wirkung auf den glatten Muskel.[2]) Im Anschluß an bereits früher [3]) beschriebene Versuche an Uretersegmenten wurden neuerdings auch an anderen Organen mit glatten Muskeln vergleichende Versuche angestellt, nämlich am Uterus, am Vas deferens, an Samenbläschen und deren Ausstoßgängen, an der Gallenblase, an Magen- und Darm, an der Harnblase, an Arterien und Bronchiolen. Die Ergebnisse stimmten mit denjenigen am Ureter überein. Die Glieder der Phenanthrengruppe (Hauptvertreter Morphin) neigen zur Vermehrung der Peristaltik, bzw. der Organkontraktionen und zur Steigerung ihres Tonus, diejenigen der Benzylisochinolingruppe (Hauptvertreter Papaverin) zur Behinderung der Kontraktionen und der Peristaltik und zur Erschlaffung des Tonus. Abweichungen bei den einzelnen Organen sind nur quantitativer Art. Im allgemeinen ist die Benzylisochinolinwirkung stärker als diejenige der Morphingruppe. Am besten lassen sich diese Erscheinungen in Versuchen an isolierten Geweben verfolgen, da bei Versuchen in situ die anderen Wirkungen der Arzneimittel, besonders diejenigen auf das Zentralnervensystem, die peripheren Effekte auf die glatten Muskeln häufig verdecken. Bei Kombinationen üben die Glieder der Benzylisochinolingruppe im allgemeinen die Hauptwirkung aus. Die Hauptausnahme findet sich beim Uterus, wo die hemmende Wirkung des Papaverins bei Anwendung von Pantopon die tonische Wirkung des Morphins nicht immer völlig zu überwinden vermochte. Um zu ermitteln, ob für die Wirkung des Morphins auf den glatten Muskel die stickstoffhaltige oder die Phenanthrenkomponente seiner Molekel verantwortlich ist, wurden Versuche mit Phenanthren, sowie mit einigen einfachen Pyridinderivaten angestellt.

Phenanthren allein in wässerigen oder schwach alkoholischen Lösungen war ohne Wirkung auf Kontraktionen oder Tonus der betreffenden Organe. Dagegen zeigten von Pyridinderivaten Arecolin und Coniin, ferner Piperidin und in einigen Fällen auch Pyridin selbst die Tendenz zur Steigerung der Kontraktionen und des Tonus. Es scheint daher die Annahme berechtigt, daß auch bei den betreffenden Opiumalkaloiden diese Wirkung der stickstoffhaltigen Komponente ihrer Molekeln zuzuschreiben ist.

In entsprechender Weise wurde die Wirkung der Papaveringruppe analysiert. Es ergab sich, daß die verwandten Alkaloide Narcotin und Hydrastin mächtige Hinderung der Kontraktionen und Er-

---

[1]) *R. Magnus*, Chem. Zentralbl. **1908**. I. S. 1721; Archiv f. d. ges. Physiol. Bd. **122**. S. 210 (1911).

[2]) *D. F. Macht*, Journ. Pharm. and Exp. Therap. **11**. 389 (1918); Z. Bl. **1919**. III. S. 24.

[3]) Journ. Pharm. and Exp. **9**. 197 (1916).

schlaffungen des Tonus bei allen Arten glatter Muskeln bewirken, daß aber in den durch Oxydation unter Abspaltung der Benzylgruppe daraus resultierenden Verbindungen Cotarnin und Hydrastinin diese Wirkung verschwunden, und sogar eine Reizwirkung festzustellen ist. Isochinolin selbst hat keinerlei Wirkung. Die hemmende Wirkung wird daher der Benzylgruppe zugeschrieben. Sie fand sich in Übereinstimmung damit auch bei den mit Papaverin nahe verwandten Alkaloiden Narcein und Kryptopin und auch beim Emetin, das nach den neuesten Forschungen gleichfalls ein Benzylderivat ist, sowie beim Peronin (Benzylmorphin), das sich darin charakteristisch von allen andern Morphinderivaten unterscheidet.

Abbau und Konstitutionserforschung.

Wenn auch das Morphin das am längsten bekannte Pflanzenalkaloid ist und in den letzten 40 Jahren insbesondere durch die Untersuchungen von *Knorr*, *Pschorr*, *Freund* und *Vongerichten* wichtiges Material für die Beurteilung seiner Konstitution geliefert wurde, ist doch die Frage nach dem Bau dieses komplizierten Moleküls noch nicht endgültig gelöst.

Das Morphin $C_{17}H_{19}NO_3$ löst sich in starken Alkalien auf zu salzartigen Verbindungen, in denen ein Wasserstoffatom der Base durch ein einwertiges Metallatom ersetzt ist, z. B.

$$C_{17}H_{18}NO_3K \cdot 1^1/_2 H_2O.$$

Andrerseits können durch Einwirkung von Säurechloriden oder Säureanhydriden zwei Wasserstoffatome durch Säureradikale ersetzt werden. Somit ergibt sich, daß im Morphin ein Phenolhydroxyl und eine alkoholische Hydroxylgruppe vorliegen. Das dritte Sauerstoffatom ist als sogenannter indifferenter Sauerstoff, also ätherartig gebunden, vorhanden.[1])

Über die Bindungsweise des Stickstoffs im Morphin gab zuerst die erschöpfende Methylierung nach *A. W. v. Hofmann* Aufschluß. Bei Einwirkung von Jodmethyl und Natriummethylat auf Morphin treten zwei Methylgruppen in das Molekül ein, und zwar eine an Stelle des Wasserstoffatoms des Phenolhydroxyls, und eine, die als Jodmethyl an den Stickstoff addiert wird. Man erhält Codeinjodmethylat.[2]) Die Reaktion beweist, daß der Stickstoff im Morphin tertiärer Natur ist und außerdem, daß das Codein als der Monomethyläther des Morphins aufgefaßt werden muß.

Durch Silberoxyd läßt sich das Jodmethylat des Codeins in eine Ammoniumbase überführen. Beim Erwärmen des Codeinjodmethylats mit Natronlauge entsteht diese Ammoniumbase ebenfalls als Zwischenprodukt, geht aber, wie *Grimaux*[3]) zuerst fand, unter Wasserabspaltung

[1]) Ber. d. Deutsch. chem. Ges. Bd. 22. S. 1117 (1889).
[2]) *Grimaux*, Compt. rend. T. 92. p. 1140 (1881).
[3]) *Grimaux*, Compt. rend. T. 92. p. 1140 (1881).

leicht über in eine neue tertiäre Base, welche Methylmorphimethin genannt wurde.

$$\genfrac{}{}{0pt}{}{HO}{CH_3O}\!>\!C_{16}H_{14}O : N(CH_3)_2J + NaOH =$$

Kodeinjodmethylat

$$= \genfrac{}{}{0pt}{}{HO}{CH_3O}\!>\!C_{16}H_{13}O . N(CH_3)_2 + NaJ + H_2O$$

Methylmorphimethin

Das Methylmorphimethin, das in verschiedenen Isomeren (s. u.) auftritt, liefert bei weiterer Aufspaltung durch Kochen seines Jodmethylates mit Natronlauge Trimethylamin neben einem stickstofffreien Spaltstück, das bei der Destillation mit Zinkstaub Phenanthren ergab.

$$\genfrac{}{}{0pt}{}{HO}{CH_3O}\!>\!C_{16}H_{13}O . N(CH_3)_3J + NaOH =$$

Methylmorphimethinjodmethylat

$$= \genfrac{}{}{0pt}{}{HO}{CH_3O}\!>\!C_{16}H_{12}O + N(CH_3)_3 + NaJ + H_2O$$

Phenanthrenderivat

Phenanthren bildet sich auch, wie *Vongerichten* [1]) nachwies, beim direkten Erhitzen von Morphin mit Zinkstaub.

Aus der vorstehenden Spaltung des Codein- und Methylmorphimethinjodmethylats ergibt sich mit Sicherheit, daß der Stickstoff im Morphin als Glied eines ringförmigen Komplexes enthalten ist und außerdem, daß im Morphin eine Methylgruppe an den Stickstoff gebunden sein muß. Der hohe Wasserstoffgehalt der Base und des Morphins deutet darauf hin, daß der Phenanthrenkern im Morphin teilweise hydriert ist.

Einen weiteren Schritt in der Erkenntnis der Morphin-Konstitution bedeutete die von *O. Fischer* und *Vongerichten* [2]) aufgefundene, von *L. Knorr* eingehender studierte Spaltung des Methylmorphimethins in Methylmorphol, ein Oxymethoxyphenanthren und Äthanoldimethylamin durch Einwirkung von Essigsäureanhydrid in der Wärme. Beide Spaltsücke werden dabei als Acetylderivate erhalten.

$$\genfrac{}{}{0pt}{}{HO}{CH_3O}\!>\!C_{16}H_{13}O . N(CH_3)_2 + (CH_3 . CO)_2O = C_{14}H_8\!<\!\genfrac{}{}{0pt}{}{OCH_3}{O . COCH_3} +$$

Methylmorphimethin — Acetylmethylmorphol

$$+ \begin{array}{l} \diagup CH_2 . OCOCH_3 \\ CH_2 \\ \diagdown N(CH_3)_2 \end{array}$$

Acetyl-äthanoldimethylamin

Die Spaltung des Morphins und seiner Derivate in kohlenstoffarme, stickstoffhaltige Verbindungen und in kohlenstoffreiche stickstofffreie

[1]) *Vongerichten*, Ann. d. Chem. Bd. **210**. S. 396 (1881).

[2]) *O. Fischer* u. *Vongerichten*, Ber. d. Deutsch. chem. Ges. Bd. **19**. S. 794 (1886).

Körper ist also nach zwei verschiedenen Methoden gelungen: I. Durch Zerlegung von Ammoniumbasen der Morphingruppe unter Anwendung von Hitze oder durch Alkalien. II. Durch Einwirkung von Salzsäure oder Eissigsäureanhydrid auf die Methylhydroxyde des Morphins und Codeins oder auf Methylmorphimethin. Eine Zusammenstellung der wichtigsten bei den Morphiumalkaloiden und ihren Abkömmlingen durchgeführten Abbaureaktionen haben *L. Knorr* und *R. Pschorr* [1]) in einer Tabelle gegeben, auf die verwiesen sei.

Die Zersetzung des Methylmorphimethins in Methylmorphol und Äthanoldimethylamin führte *Knorr* zur sogenannten Oxazinformel des Morphins, in welcher der indifferente Sauerstoff als Bindeglied gedacht wurde zwischen dem Phenanthrenkern und dem Kohlenstoff der stickstoffhaltigen Seitenkette $-NCH_3 . CH_2 . CH_2 -$:

H H
H H_2
H H
H
OH H HOH N . CH_3
O CH_2
CH_2

Hier lag indessen ein Trugschluß vor. Richtig ist, daß die Alkaloide Morphin und Codein, wie sich aus der Untersuchung von Morphol und Morphenol ergab, und ebenso Thebain, wie aus der Untersuchung des Thebaols folgte, Abkömmlinge des 3, 4, 6-Trioxyphenanthrens

HO OH OH

sind und daß die Funktionen der drei Sauerstoffatome des Morphins dem Schema entsprechen:

(Alkohol-hydroxyl) (indifferent. Sauerstoff) (Phenol-hydroxyl)
HO —O OH

Aber unrichtig war die auf die Isolierung des Oxäthyldimethylamins gestützte Schlußfolgerung, daß im Methylmorphimethin die Bindung zwischen dem Phenanthrenderivat und dem Oxäthyldimethylamin durch den Sauerstoff des letzteren vermittelt sei, wie es die Oxazin- oder

[1]) *L. Knorr* u. *R. Pschorr*, Ber. d. Deutsch. chem. Ges. Bd. 38. S. 3172 (1905).

Morpholinformel zum Ausdruck bringt, da das Oxäthyldimethylamin nicht als ursprüngliches, sondern als sekundäres Spaltungsprodukt aufzufassen ist. Ihre wichtigste Stütze verlor die Oxazinformel als es gelang, den Komplex . C . CN durch Erhitzen des Methylmorphimethins mit Natriummethylat sowie auch durch Erhitzen des Thebain- und Codeinonjodmethylats mit Alkohol in Form des Dimethylaminoäthyläthers

$$\begin{matrix}H_3C\\H_3C\end{matrix}\!>N.CH_2.CH_2.O.CH_2.CH_3$$

aus den Morphinalkaloiden herauszuschälen.[1])

Die Ätherbase, Dimethylaminoäthyläther, ist auch kein primäres Spaltungsprodukt der Opiumalkaloide. Vielmehr ist nach *Knorr* anzunehmen, daß die dreigliedrige Kette des Seitenringes in Form einer ungesättigten Verbindung, wahrscheinlich als Vinyldimethylamin

$$(CH_3)_2N.CH:CH_2$$

aus dem Alkaloidmolekül abgelöst wird, das sich in naszierendem Zustande mit Alkohol zur Ätherbase vereinigt:

$$(CH_3)_2N.CH:CH_2 + C_2H_5OH = (CH_3)_2N.CH_2.CH_2.OC_2H_5.$$

Es kann also nicht angenommen werden, daß aus dem indifferenten Sauerstoffatom der genannten Alkaloide das Hydroxyl der Alkoholbase Oxäthyldimethylamin hervorgeht. In Übereinstimmung hiemit steht die von *Knorr* und *Pschorr* gemeinsam gemachte Beobachtung, daß das später zu behandelnde Thebainon in gleicher Weise wie Methylmorphimethin durch Essigsäureanhydrid unter Abspaltung von Oxäthyldimethylamin zerlegt wird, obschon diese Verbindung keinen indifferenten Sauerstoff mehr enthält.[2])

Ein Oxazinring ist also im Morphin, Codein und Thebain nicht anzunehmen. Vielmehr gelangt man zum Schluß, daß der indifferente Sauerstoff in den Morphinalkaloiden wie in dem von *Vongerichten* entdeckten Methylmorphenol,

O OCH³

dem Spaltungsprodukt des Methylmorphimethins, als Glied eines Furanringes, eine Brücke zwischen den Stellen 4 und 5 des Phenanthrenkernes

[1]) *L. Knorr,* Ber. d. Deutsch. chem. Ges. Bd. 37. S. 3500, 3507 (1904).

[2]) *Pschorr,* Ber. d. Deutsch. chem. Ges. Bd. 38. S. 3160 (1905); — *Knorr,* ebenda. S. 3171.

bildend, angenommen werden muß. Der Komplex — $C_2H_4 . NCH_3$ muß dementsprechend im Methylmorphimethin und den Morphinalkaloiden mit Kohlenstoffbindung am Phenanthrenkern haften. Zu dem gleichen Schluß ist *M. Freund* gelangt, als er die Einwirkung von Organomagnesiumverbindungen auf Thebain studierte.[1])

Nach den bisherigen Darlegungen kann man mit *Knorr* und *Pschorr* die Ansicht über die Konstitution der Morphiumalkaloide in folgenden Sätzen zusammenfassen:

1. Die drei Morphiumalkaloide sind Abkömmlinge des 3,6-Dioxyphenanthrylenoxyds,

HO O OH

III II I

Im Codein ist eines der beiden Hydroxyle, im Thebain sind beide methyliert.

2. An diese drei Kerne ist der zweiwertige Komplex

$$—C_2H_4 . \overset{|}{N} . CH_3$$

als Seitenring angegliedert. Es bleibt unbestimmt, ob das α- oder β-Kohlenstoffatom dieses Komplexes

$$\begin{matrix} —N—CH_3 \\ —\dot{C}H . CH_3 \end{matrix} \quad \text{oder} \quad \begin{matrix} —N . CH_3 \\ —\dot{C}H_2 . CH_2 \end{matrix}$$

am Phenanthrenkern haftet.

Ebenso sind die Haftstellen dieses Komplexes noch nicht experimentell ermittelt.

3. Der Phenanthrenkern ist im Thebain tetrahydriert, im Morphin und Codein hexahydriert. Die sechs additionellen Wasserstoffatome des **Morphins sind auf die** Benzolkerne II und III verteilt; der Kern I, an dem das Phenolhydroxyl des Morphins haftet, trägt den Charakter eines echten Benzolkernes. Der Komplex — $C_2H_4 . N . CH_3$ gehört dem reduzierten Teile des Phenanthrenkernes an, was sich mit Sicherheit aus dem Verlauf der Abbaureaktionen entnehmen läßt. Die Hydrierungsstufe übt den größten Einfluß auf die Leichtigkeit aus, mit der die Ablösung dieses Komplexes vom Phenanthrenkern erfolgt.

Die drei Formeln der Morphiumalkaloide, so weit aufgelöst, als es auf Grund des experimentellen Materials mit Sicherheit heute möglich ist, sind folgende:

---

[1]) *M. Freund*, Ber. d. Deutsch. chem. Ges. Bd. 38. S. 3234 (1905).

$$C_{14}H_4(H_6)\left\{\begin{array}{ll} -OH & (3)\\ > O & (4\ u.\ 5)\\ -OH & (6)\\ -\dot{C}_2H_4 & (?)\\ -N.CH_3 & \end{array}\right.$$

Morphin

$$C_{14}H_4(H_6)\left\{\begin{array}{ll} -OCH_3 & (3)\\ > O & (4\ u.\ 5)\\ -OH & (6)\\ -\dot{C}_2H_4 & (?)\\ -N.CH_3 & \end{array}\right.$$

Kodein

$$C_{14}H_4(H_4)\left\{\begin{array}{ll} -OCH_3 & (3)\\ > O & (4\ u.\ 5)\\ -OCH_3 & (6)\\ -\dot{C}_2H_4 & (?)\\ -N.CH_3 & \end{array}\right.$$

Thebain

Bei diesen Formeln lassen die in Klammern gesetzten additionellen Wasserstoffe die Hydrierungsstufe der einzelnen Alkaloide erkennen. Die eingeklammerten Zahlen geben die Stellung der Substitution im Phenanthrenkern an.

Auf Grund dieses gesamten experimentellen Materials hat *Knorr*[1]) für das Morphin die Formel I und für das Thebain die Konstitutionsformel II aufgestellt, die mit den von *Faltis*[2]) ein Jahr früher vorgeschlagenen übereinstimmen. Sie haben bis heute ihre Geltung behalten. Es sind zwar seither einige Verbesserungsvorschläge gemacht worden, so von *Wieland* und *Kappelmeier*[3]), von *Gadamer*[4]) und von *Freund*[5]) (III Morphin, IV Thebain). Sie alle haben aber Schwierigkeiten im Gefolge, die größer sind als diejenigen, welche durch die neue Formulierung beseitigt werden sollen.

I. HO, H_2, H, H, CH_2, $-CH_2$, $N.CH_3$, O, H, H, H_2, HO

„Brückenringformel" des Morphins nach *Knorr*

II. CH_3O, H, H, CH_2, $-CH_2$, $N.CH_3$, O, H, H, H_2, CH_3O

[1]) *Knorr,* Ber. d. Deutch. chem. Ges. Bd. **40**. S. 3341 (1904).
[2]) *Faltis,* Pharm. Post (Wien). Nr. 31 bis 32 (1906).
[3]) *Wieland* und *Kappelmeier,* Ann. d. Chem. Bd. **382**. S. 306 (1911).
[4]) *Gadamer,* Zeitschr. f. angew. Chem. Bd. **36**. S. 625 (1913).
[5]) *Freund,* Ber. d. Deutsch. chem. Ges. Bd. **49**. S. 1287 (1916).

III.

IV.

Man ist also auf Grund der Forschungen auf dem Gebiete der Alkaloide der Morphingruppe, welche besonders von *Knorr* und *Pschorr* mit ihren Schülern ausgeführt und durch Arbeiten von *M. Freund* über das Thebain ergänzt worden sind, zu bestimmten Anschauungen in bezug auf die Konstitution dieser Alkaloide gelangt, die durch vorstehende Formeln zum Ausdruck gebracht werden. Wenn auch diese Formeln die meisten experimentellen Tatsachen erklären, so geben sie doch auf eine Anzahl von Fragen keine vollständig befriedigende Antwort.

Die isomeren Methylmorphimethine.

Das Methylmorphimethin ist in vier verschiedenen Isomeren bekannt geworden, die als α-, β-, γ- und δ-Verbindung unterschieden werden.

Das *α-Methylmorphimethin* ist von *Hesse* und *Grimaux* durch Kochen des Codeinjodmethylates mit Natronlauge erhalten worden.

Das *β-Methylmorphimethin* konnte *Knorr* durch Umlagerung aus der α-Verbindung gewinnen. Diese Umlagerung findet schon statt beim Kochen der α-Verbindung mit Essigsäureanhydrid oder mit Wasser, sowie beim längeren Erhitzen derselben mit 50%igem Alkohol auf 120°. Zur Darstellung des β-Isomeren wird die α-Verbindung zweckmäßig in weingeistiger Lösung durch Alkalihydroxyde umgelagert.[1])

Ein drittes Isomere haben *Schryver* und *Lees* aus dem von ihnen entdeckten Isocodein durch Kochen des Isocodeinjodmethylates mit Natronlauge erhalten.[2])

Dieses *γ-Methylmorphimethin* läßt sich, wie *Knorr* und *Hawthorne* gefunden haben, durch Erwärmen mit einer weingeistigen Kaliumhydroxydlösung in ein viertes Isomeres, das δ-Methylmorphimethin, umlagern.[3]) Die Umwandlung ist also ganz analog derjenigen der α- in die β-Verbindung.

Um den Vergleich der vier isomeren Methylmorphimethine zu erleichtern, hat *Knorr* (Ber. d. Deutsch. Chem. Ges. Bd. **35**, S. 3012) die

---

[1]) *Knorr* und *Smiles*, Ber. d. Deutsch. chem. Ges. Bd. **27**. S. 1144 (1894).

[2]) *Schryver* und *Lees*, Journ. Chem. Soc. Transactions **79**, I (1901).

[3]) *Knorr* und *Hawthorne*, Ber. d. Deutsch. chem. Ges. Bd. **35**. S. 3010 (1902).

Eigenschaften der Basen mit einigen ihrer Derivate in einer Tabelle zusammengestellt, die wir wiedergeben (S. 470).

Darstellung des α-Methylmorphimethins aus Morphin.[1]) Folgendes Verfahren hat sich bei oft wiederholten Darstellungen als durchaus zuverlässig bewährt:

303 *g* Gewichtsteile (1 Molekül) des käuflichen kristallwasserhaltigen Morphins werden mit einer Auflösung von 24 *g* Natrium in 1 *l* Methylalkohol zur Lösung gebracht. Diese Lösung wird zu 350 *g* Jodmethyl gefügt und das Gemisch am Rückflußkühler erhitzt. Nach 15 bis 20 Minuten beginnt die Abscheidung des Codeinjodmethylates und ist nach zirka 2 Stunden gewöhnlich beendet. Die Mutterlauge reagiert dann neutral. Das Codeinjodmethylat kann aus Wasser, Alkohol oder Methylalkohol umkristallisiert werden. Das mit Alkohol ausgewaschene Rohprodukt ist genügend rein, um sofort weiter auf Methylmorphimethin verarbeitet werden zu können.

Die Ausbeute beträgt zirka 400 *g* aus 303 *g* Morphin, also zirka 90% der Theorie.

Das Codeinjodmethylat zersetzt sich bei 270°, seine spezifische Drehung beträgt in 99%igem Alkohol $[\alpha]_D^{15} = -81{,}9^0$ (c = 1,139).

400 *g* Codeinjodmethylat werden in 2 *l* kochenden Wassers gelöst, dazu fügt man 500 cm^3 25%ige Natronlauge und hält das Gemisch zirka 10 Minuten im Sieden. Das α-Methylmorphimethin scheidet sich am Boden des Gefäßes als dunkles Öl ab und stellt nach dem Erkalten einen zähen Sirup dar, von dem die alkalische Mutterlauge bequem durch Abgießen und Nachspülen mit Wasser getrennt werden kann.

Durch Übergießen mit wenig Äther kann die Base zum Kristallisieren gebracht werden.

Besser löst man den Sirup in etwa der dreifachen Menge Alkohol und fällt die Base durch allmählichen Wasserzusatz, indem man gleichzeitig durch Impfung mit einigen Methylmorphimethinkriställchen dafür sorgt, daß die Abscheidung der Base in Kristallen (konzentrisch gruppierten Nadeln) erfolgt. Das so gewonnene Methylmorphimethin ist leicht gefärbt, aber chemisch rein.

Durch Ausäthern der alkalischen Mutterlauge kann noch eine geringe Menge der Base gewonnen werden, welche aber mit β-Methylmorphimethin verunreingt ist, wie die Bildung beider Jodmethylate und das optische Verhalten der Base $[\alpha]_D^{17} = +43{,}7$ in 99°igem Alkohol (c = 0,823) sofort erkennen läßt.

Die Gesamtausbeute beträgt zirka 230—240 *g* Base aus 400 *g* Codeinjodmethylat, d. i. über 80% der Theorie.

Darstellung des β-Methylmorphimethins. 20 *g* α-Methylmorphimethin, in einer Auflösung von 20 *g* Kalilauge in 200 *g* 60%igem Alkohol 2 Stunden am Rückflußkühler gekocht, liefern 19

[1]) *L. Knorr*, Ber. d. Deutsch. chem. Ges. Bd. 27. S. 1144 (1894).

	α-	β-	γ-	δ-Methylmophimethin
Kristallform und Schmelzpunkt	Nadeln vom Schmelzpunkt 118° bis 119°	Prismen (aus Alkokol) Schmelzpunkt 134° bis 135°	Tafeln (aus Methylalkohol) Schmelzpunkt 166° bis 167°	(Prismen aus Äther) Schmelzpunkt 111° bis 113°
Spezifische Drehung	in 99 %igem Alkohol $[\alpha]_D^{17} = -212°$ (c = 2,13)	in 99 %igem Alkohol $[\alpha]_D^{17} = +438°$ (c = 1,0)	in Chloroform $[\alpha]_D^{20} = +64,6°$ (c = 3,094)	in absol. Methylalkohol $[\alpha]_D^{15} = +256,6°$ (c = 1,243)
Farbe der Lösung in konz. Schwefelsäure	kirschrot	violett	rotviolett (ähnlich α)	weinrot (ähnlich β)
Verändert sich bei vorsichtigem Vermischen mit Wasser unter Abkühlung in	blaurot, blau dann kirschrot	blau, dann smaragdgrün	blauviolett, dann violettrot	blauviolett, blau, dann blaugrün
Benzoat: Kristallform und Schmelzpunkt	Prismen. Schmelzpunkt 138°	Blättchen. Schmelzpunkt 157°	Prismen. Schmelzpunkt 99° bis 103°. Leicht löslich in Wasser	Nadeln. Schmelzpunkt 98° bis 108°. Schwer löslich in Wasser.
Spezifische Drehung der Benzoate.	$[\alpha]_D^{16} = -112,8°$ in Wasser (c = 1,0)	$[\alpha]_D^{17} = +254°$ in Wasser (c = 1,0)	$[\alpha]_D^{15} = +41,3°$ in 99%ig. Alkohol (c = 0,8685)	$[\alpha]_D^{15} = +181,1°$ in 99 %ig. Alkohol (c = 0,6315)
Jodmethylat: Kristallform und Schmelzpunkt	Schmelzpunkt 245°. Scheidet sich aus heißem Wasser ölig ab; erstarrt zu sternförmig gruppierten Blättchen	Schmelzpunkt gegen 300°. Scheidet sich aus Wasser sofort kristallinisch in flachen Prismen ab, die makroskopisch als Blättchen oder Nadeln erscheinen	Schmelzpunkt 265°. Moosartig aggregierte Nädelchen	Schmelzpunkt 282°. Rechteckige Blättchen
Spezifische Drehung der Jodmethylate	$[\alpha]_D^{17} = -12,7°$ in Wasser (c = 1,0)	$[\alpha]_D^{17} = +233°$ in 99%ig. Alkohol (c = 0,6)	$[\alpha]_D^{17} = +34,7°$ in Wasser (c = 1,56)	$[\alpha]_D^{15} = +151°$ in absol. Methylalkohol (c = 1,003)

bis 20 *g* der β-Verbindung. Dieselbe scheidet sich nach dem Wegkochen des Alkohols als erstarrendes Öl ab.

Die physiologischen Eigenschaften des α- und β-Methylmorphimethins. Das α-Methylmorphimethin besitzt lokal geringe Reizwirkungen; resorptiv führt es zu Krämpfen, Herzverlangsamung, später Herzschwäche, Atemstillstand, Tod.

Mit der Wirkung des Morphins und Codeins hat die α-Methylmorphimethinwirkung nur sehr wenig Übereinstimmendes. Es fehlt 1. die schmerzstillende und schlafmachende Wirkung des Morphins und Codeins. 2. die pupillenverengende Wirkung. Mit Morphin gemeinsam ist die lähmende Wirkung auf das Atemzentrum; während aber Morphin auf Blutdruck und Herz in selbst großen Dosen nicht schädigend wirkt, setzt α-Methylmorphimethin den Blutdruck wie die Herztätigkeit herab.

Das β-Methylmorphimethin hat analoge, nur quantitativ geringere Wirkungen. Die Dosen sind ungefähr die doppelten, wie bei α-Methylmorphimethin.

Darstellung des δ-Methylmorphimethins. Eine Lösung von 6 Teilen γ-Methylmorphimethin in 36 Teilen Alkohol wird mit 6 Teilen Kaliumhydroxyd, gelöst in 24 Teilen Wasser, versetzt und das Gemisch einige Stunden am Rückflußkühler gekocht. Das nach dem Abtreiben des Alkohols ausgeschiedene dicke Öl wird mit Äther aufgenommen. Die über Pottasche getrocknete Ätherlösung hinterläßt das δ-Methylmorphimethin als schwach rötlich gefärbte Kristallmasse. Die Kristalle werden fein zerrieben, mit eiskaltem absolutem Äther gewaschen und sodann aus Äther umkristallisiert. Es werden so gut ausgebildete Prismen vom Schmelzpunkt 111—113° gewonnen.

Ersatz des Halogens im Chloro-α-methylmorphimethin durch Hydroxyl.

Wie *Schryver* und *Lees*[1], sowie *Knorr* und *Hörlein*[2] feststellten, bildet sich aus Chloro- oder Bromocodid, d. h. aus Verbindungen, die aus Codein durch den Ersatz des alkoholischen Hydroxyls durch Halogen entstehen, beim Versuch, das Chlor oder Brom wieder gegen Hydroxyl auszutauschen, nicht Codein zurück, sondern es resultieren drei Isomere des Codeins: Isocodein, Pseudocodein und Allopseudocodein.

Das Eintreten dieser Isomerie über die Halogenverbindungen ist nicht auf das Codein beschränkt. Bei der Fortsetzung der Untersuchungen des Chloro-α-methylmorphimethins fanden *R. Pschorr* und *F. Dickhäuser*[3], daß der analoge Vorgang sich auch beim α-Methylmorphimethin wiederholen läßt. Dieses liefert mit Phosphortrichlorid

[1] *Schryver* und *Lees*, Journ. Chem. Soc. Vol. **77**. p. 1024 (1900); Vol. **79**. p. 563 (1901); Vol. **91**. p. 1408 (1907).

[2] *L. Knorr* und *Hörlein*, Ber. d. Deutsch. chem. Ges. Bd. **39**. S. 4409 (1906); Bd. **40**. S. 3844 (1907).

[3] *R. Pschorr* und *F. Dickhäuser*, Ber. d. Deutsch. chem. Ges. Bd. **45**. S. 1570 (1912).

das Chloro-$\varkappa$-methylmorphimethin [1]), das beim Erhitzen mit verdünnten Säuren Chlorwasserstoff abspaltet unter Bildung von γ- und ε- bzw. δ-Methylmorphimethin.

Dieses Ergebnis steht in Übereinstimmung mit den vorerwähnten Umsetzungen der Halogenocodide. Denn es entsprechen das γ- und δ-Methylmorphimethin dem Isocodein und das ε-Methylmorphimethin dem Pseudocodein. Da $\varkappa$-Methylmorphimethin in der ersten Phase des *Hofmann*schen Abbaus aus Codein entsteht und sich somit von diesem nur durch die Aufsprengung des stickstoffhaltigen Ringes unterscheidet, so ergibt sich, daß das Auftreten der Isomerie unabhängig von den Veränderungen ist, die bei der Ablösung des Stickstoffs vom Phenanthrenkern stattfinden, und daß die Isomerisierungsvorgänge sich, wie bisher auch angenommen, im reduzierten Benzolkern des Phenanthrenrestes abspielen.

Die Ausbeute an Chloro-$\varkappa$-methylmorphimethin läßt sich bei Beachtung folgender Vorschrift bis zu 70% der Theorie steigern.

Die auf 0° abgekühlte Lösung von 10 *g* $\varkappa$-Methylmorphimethin in 50 *cm*³ trockenem Chloroform wird unter ständiger guter Kühlung mit einer eiskalten Lösung von 7 *g* Phosphorpentachlorid (1,1 Molekül) in 50 *cm*³ wasserfreiem Chloroform versetzt, nach 10 Minuten langem Stehen in zirka ³/₄ *l* absolutem Äther gegossen, gut umgeschüttelt und über Nacht stehen gelassen.

Das Chlorhydrat des Chloro-methylmorphimethins hat sich dann als graue kristallinische, an den Gefäßwänden fest anhaftende Masse abgeschieden, von der sich die Chloroform-Ätherlösung gut abgießen läßt. Es wird mit 50 *cm*³ 3-n-Natronlauge zerlegt, die ausgeschiedene Base mit Äther aufgenommen und die Lösung in 35 *cm*³ 2 n-Salzsäure filtriert, wobei das Chlorhydrat in rein weißen Nadeln ausfällt. Nach längerem Stehen auf Eis werden diese über Koliertuch rasch abfiltriert, sofort auf Ton gebracht und dann wenigstens 12 Stunden im Vakuumexsikkator über Ätzkali getrocknet. Nach einmaligem Umkristallisieren aus der doppelten Menge absolutem Alkohol zeigt die Substanz den Schmelzpunkt 178° (korr.). Ausbeute an reinem Chlorhydrat 7 *g*.

Bildung von γ- und ε-Methylmorphimethin. Die Lösung von 5 *g* Chloro-$\varkappa$-methylmorphimethin-chlorhydrat in 25 *cm*³ Wasser wird erwärmt, sie reagiert schon nach kurzer Zeit sauer und erstarrt zu einem Kristallbrei, als nach etwa 15 Minuten langem Erwärmen und nach Zusatz von 4 *cm*³ gesättigter Jodkaliumlösung abgekühlt wird. Bei nochmaligem Erwärmen (nach Zusatz von wenig Natriumsulfitlösung zur Entfärbung) bleibt ein Teil ungelöst, der heiß abfiltriert wird. Das Abkühlen des Filtrats und Wiedererwärmen wird so lange fortgesetzt, bis in der Hitze alles glatt in Lösung geht. Die

[1]) *R. Pschorr*, Ber. d. Deutsch. chem. Ges. Bd. 39. S. 3131 (1906).

schwer löslichen Anteile, deren Gewicht nach nochmaligem Digerieren mit heißem Wasser zirka 1 *g* beträgt, bestehen aus nahezu reinem γ-Methylmorphimethin-Jodhydrat, das aus der zehnfachen Menge Alkohol umkristallisiert, lange, farblose Nadeln vom Zersetzungspunkt 238 bis 239° bildet.

Die aus dem Jodhydrat abgeschiedene Base kristallisiert aus absolutem Alkohol in großen, klaren Würfeln vom Schmelzpunkt 169° (*Schryver* und *Lees* 166°).

B i l d u n g v o n δ-M e t h y l m o r p h i m e t h i n. Die Lösung von 3 *g* Chloro-α-methylmorphimethin-Chlorhydrat in 30 *cm*³ 2,5-n-Natriumacetatlösung wird im Rohr in einen auf etwa 100° vorgewärmten Ofen gebracht, worauf die Temperatur allmählich gesteigert und eine halbe Stunde auf 180° gehalten wird. Der Rohrinhalt wird nach dem Abkühlen mit Salzsäure versetzt, mit Äther durchgeschüttelt, wodurch ein in Wasser unlöslicher Bestandteil sich isolieren läßt. Dieser (etwa 0,2 *g*) erweist sich als Methyl-morphol (Pikrat vom Schmelzpunkt 150° [korr.]), dessen Bildung auf einen teilweisen, wohl durch die hohe Temperatur hervorgerufenen Zerfall des Morphinderivats zurückzuführen ist.

Aus der wässerigen Lösung scheidet sich auf mäßigen Zusatz von Natronlauge ein amorpher Niederschlag ab, der leicht in Äther geht. Die ausgeätherte alkalische Lösung liefert auf weiteren Zusatz von konzentrierter Natronlauge das „Hydrat" des δ-Methylmorphimethins.

Der Äther-Rückstand kann nicht kristallinisch erhalten werden. Er liefert in alkoholischer Lösung, mit Jodmethyl versetzt, eine nicht einheitliche Kristallisation, aus der sich durch wiederholtes Umkristallisieren aus Wasser ein Jodmethylat gewinnen läßt, das nunmehr erst in 75 Teilen Alkohol löslich ist und hieraus in viereckigen Blättchen kristallisiert, die den Zersetzungspunkt 283°, sowie die spezifische Drehung des Jodmethylates des δ-Methylmorphimethins aufweisen.

H y d r o l y s e d e s C h l o r o - m e t h y l m o r p h i m e t h i n - J o d m e t h y l a t s.

Zur Darstellung dieses Jodmethylats werden 10 *g* Chloro-methylmorphimethin-Chlorhydrat im Scheidetrichter mit 100 *cm*³ Äther überschichtet und durch Zugabe von Natriumcarbonatlösung zerlegt. Die ätherische Lösung, nach dem Trocknen und Filtrieren mit 10 *cm*³ Alkohol vermischt, trübt sich auf Zusatz von 3 *cm*³ Jodmethyl und scheidet bei achtstündigem Stehen in quantitativer Ausbeute das J o d m e t h y l a t d e s C h l o r o - α - m e t h y l m o r p h i m e t h i n s in länglichen Blättchen ab, die zur weiteren Verarbeitung genügend rein sind. Nach dem Umkristallisieren aus zwölf Teilen Methylalkohol bildet die Substanz lange Nadeln, die bei 167° (korr.) schmelzen.

Der Ersatz des Chlors durch Hydroxyl tritt hier außerordentlich leicht ein, schon dann, wenn man die Lösung von 6 *g* Jodmethylat in

24 cm^3 Wasser unter Zusatz von wässeriger schwefliger Säure und Natriumacetat etwa eine Minute aufkocht. Beim Abkühlen auf Eis tritt eine ölige Abscheidung auf, die auf Zusatz von gesättigter Jodkaliumlösung sich noch vermehrt. Nach Abgießen der überstehenden Mutterlauge erstarrt die Masse beim Impfen mit ε-Methylmorphimethinjodmethylat kristallinisch. Sie wird mit 6 cm^3 kaltem Wasser verrieben, abgesaugt und schließlich aus 5 Teilen Wasser umkristallisiert. Ausbeute 1,8 *g*. Zersetzungspunkt 196—198° wie ε-Methylmorphimethinjodmethylat.

Die vom Jodmethylat der ε-Verbindung abfiltrierten wässerigen Lösungen versetzt man mit Natronlauge, wobei sich noch geringe Mengen des ε-Jodmethylats abscheiden und die Flüssigkeit sich braun färbt. Aus dieser Lösung läßt sich noch ein Derivat des γ-Methylmorphimethins durch Behandlung mit Dimethylsulfat gewinnen, wenn man abwechselnd in kleinen Portionen 4 cm^3 10-n-Natronlauge und 4 cm^3 Dimethylsulfat zugibt und bei 30° schüttelt. Auf Zusatz von konzentrierter Jodkaliumlösung scheidet sich alsdann 1,7 *g* eines körnig-kristallinischen Niederschlags ab, der zunächst aus der zehnfachen Menge Wasser, dann wiederholt aus Alkohol umkristallisiert wird, bis die Löslichkeit nicht mehr größer als 1:30 ist. Nunmehr kristallisiert das Produkt aus 15 Teilen Wasser in schimmernden Blättchen oder breiten Nadeln, die in ihrem Verhalten mit dem Jodmethylat des γ-Dimethylmorphimethins übereinstimmen.

Spaltung des Methylmorphimethins mit Natriumäthylat in Methyl-morphol und Dimethylamino-äthyläther.

Es ist gleichgültig, ob bei diesen Versuchen α- oder β-Methylmorphimethin zur Verwendung kommt, da α-Methylmorphimethin schon durch kochende Natriumäthylatlösung in das β-Isomere umgewandelt wird.

Die Aufspaltung gelingt am besten in folgender Weise: Je 12,5 *g* α- oder β-Methylmorphimethin werden mit der Lösung von 1 *g* Natrium in 100 cm^3 absolutem Alkohol 3—4 Stunden im Rohr auf 150° erhitzt. Der Rohrinhalt wird mit verdünnter Salzsäure angesäuert, dann im Scheidetrichter mit viel Wasser versetzt und ausgeäthert. Der Äther wird durch Schütteln mit Chlorkalzium und etwas Tierkohle getrocknet und entfärbt und hinterläßt dann Kristalle, die, aus Alkohol oder Eisessig umkristallisiert, den Schmelzpunkt 65° des Methylmorphols zeigen. Beim Kochen mit Essigsäureanhydrid liefert die Verbindung das Methylacetylmorphol, das den Schmelzpunkt 131° zeigt. Ausbeute 6,2 *g*.

Die vom Äther abgetrennte saure Lösung wird mit viel Natronlauge versetzt und unter Vorlage von Salzsäure destilliert. Das Destillat wird schon nach 20—30 Minuten neutral. Die übergegangenen Basen hinterbleiben beim Eindampfen ihrer salzsauren Lösung als strahlig

kristallinische, zerfließliche Salzmasse. Die Ausbeute beträgt 3,2 *g* Chlorhydrat. Durch Zersetzen des Salzes mit starker Kalilauge im Fraktionierkolben und Übertreiben der ölig abgeschiedenen Base wird eine sehr konzentrierte wässerige Lösung erhalten, aus der festes Ätzkali ein leichtes Öl abscheidet. Dieses wird zuerst über Ätzkali und schließlich durch Kochen über Baryt bei Rückfluß getrocknet, wobei eine im Öl gelöste gasförmige Base (Dimethylamin?) entweicht. Die über Baryt getrocknete ölige Base siedet bei 120—121° und 750 *mm* Druck. Sie ist Dimethylaminoäthyläther,

$$(CH_3)_2N.CH_2.CH_2.O.CH_2.CH_3$$

und läßt sich synthetisch durch Einwirkung von Dimethylamin auf Jodäther

$$\frac{CH_3}{CH_3}\!\!>\!NH + JCH_2.CH_2.O.C_2H_5 = \frac{CH_3}{CH_3}\!\!>\!\underset{H\ \ J}{N}.CH_2.CH_2.O.C_2H_5$$

oder durch Erhitzen von Chloräthyldimethylamin mit Natriumäthylat gewinnen:

$$\frac{CH_3}{CH_3}\!\!>\!N.CH_2.CH_2.Cl + NaOC_2H_5 = \frac{CH_3}{CH_3}\!\!>\!N.CH_2.CH_2.OC_2H_5 + NaCl$$

Das Aurat des Dimethylamino-äthyläthers ist sehr charakteristisch. Es ist in heißem Wasser ziemlich leicht löslich, fällt bei raschem Abkühlen ölig aus und kristallisiert beim langsamen Abkühlen in glänzenden, flachen, zu farrenartigen Gebilden gruppierten Spießen. Es schmilzt unter vorhergehendem Sintern bei 85—90°.

Das Pikrat der Base scheidet sich aus heißem Wasser in schimmernden Blättchen vom Schmelzpunkt 119—121° ab.

Methylierung des alkoholischen Hydroxyls im Morphin, Codein und den Methyl-morphimethinen.

Die beiden im Morphin $C_{17}H_{19}NO_3$ vorhandenen Hydroxyle weisen wie erwähnt verschiedene Funktionen auf. Das eine von ihnen, und zwar das im aromatischen Teil des Moleküls befindliche, bedingt den Phenolcharakter des Morphins. Das zweite Hydroxyl, das dem hydrierten Teil des Morphins angelagert ist, verleiht diesem die Eigenschaften eines sekundären Alkohols.

Während die Methylierung des Phenolhydroxyls im Morphin unter Bildung von Codein schon seit langem bekannt ist, konnte die Methylierung des alkoholischen Hydroxyls lange nicht erzielt werden.

Sie erfolgt nach *R. Pschorr* und *F. Dickhäuser*[1]) überraschend leicht, schon in der Kälte, wenn man die Lösung von Morphin in wässeriger Natronlauge ($2^1/_2$ Moleküle) mit Dimethylsulfat oder Jodmethyl

[1]) *R. Pschorr* und *F. Dickhäuser*, Ber. d. Deutsch. chem. Ges. Bd. 44. S. 2633 (1911).

schüttelt. Ähnliches gilt auch für die Codeine und die aus deren Jodmethylaten durch den *Hofmann*schen Abbau entstehenden Methylmorphimethine. Da die genannten Basen tertiärer Natur sind, so findet bei dem Überschuß des Alkylierungsmittels gleichzeitig die Bildung der quaternären Salze statt:

$C_{16}H_{14}O(OH_3)N(CH_3)$ Morphin ↘ $C_{16}H_{14}O(OCH_3)_2N(CH_3)_2J$ Methyl-kodein-jodmethylat

$C_{16}H_{14}O(OH)(OCH_3)N(CH_3)$ Kodein ↗

$C_{16}H_{13}O(OH)N(CH_3)_2(OCH_3) \longrightarrow C_{16}H_{13}O(OCH_3)_2N(CH_3)_3J$

Methyl-morphimethin — Dimethyl-morphimethin-jodmethylat

Die den Jodmethylaten der Dimethylmorphimethine zu Grunde liegenden tertiären Basen können analog der Umwandlung der Codeinjodmethylate in die Methylmorphimethine durch den *Hofmann*schen Abbau aus den Methylcodein-jodmethylaten erhalten werden.

$$C_{16}H_{14}O(OCH_3)_2N(CH_3)_3J \xrightarrow{NaOH} C_{16}H_{13}O(OCH_3)_2N(CH_3)_2$$

Methyl-kodeinjodmethylat — Dimethyl-morphimethin

Das Jodmethylat des β-Dimethyl-morphimethins erleidet beim Erhitzen mit starkem alkoholischem Kali den gleichen Zerfall in Morphenol, Äthylen und Trimetylamin wie β-Methyl-morphimethin.[1])

Auch *L. Knorr*[2]) und *P. Roth* haben den Ersatz des Wasserstoffatoms im Alkoholhydroxyl des Codeins durch Alkylreste durchgeführt.

Sie wählten als Ausgangsmaterial zur Gewinnung solcher Äther die Halogenocodide, und es gelang ihnen bei weiterer Verfolgung früherer Versuche von *Göhlich* und *Vongerichten*, den Codeinmethyläther zu gewinnen durch Umsetzung von α-Chlorocodid mit Natriummethylat. Er ist eine gut kristallisierende Substanz vom Schmelzpunkt 137° und dem Drehungsvermögen $[\alpha]_D^{15} = -80°$ (in Alkohol) (c = 1,965). Sein Methylammoniumhydroxyd, dargestellt aus dem Jodmethylat mit Silberoxyd, erleidet beim Erhitzen auf 150° die Morphenolspaltung. Als Zersetzungsprodukte wurden Methylmorphenol, Äthylen, Trimethylamin und Methylalkohol nachgewiesen.

Halogenderivate des Morphins und deren Abbau.[3])

Gegen wasserfreie, flüssige Chlor- oder Brom-Wasserstoffsäure erweist sich das System des Morphins beständig; es tritt keine Spaltung

---

[1]) *Vongerichten*, Ber. d. Deutsch. chem. Ges. Bd. **33**. S. 358 (1900); Bd. **34**. S. 2722 (1901).

[2]) *L. Knorr* und *P. Roth*, Ber. d. Deutsch. chem. Ges. Bd. **44**. S. 2754 (1911).

[3]) *Pschorr*, Ber. d. Deutsch. chem. Ges. Bd. **39**. S. 3130 (1906).

ein, sondern es erfolgt nur der Ersatz des alkoholischen γ-Hydroxyls durch Halogen, $C_{17} H_{18} NO_2 (OH) \rightarrow C_{17} H_{18} NO_2 Cl$. Es entstehen die gleichen Produkte, wie sie von *Schryver* und *Lees* [1]) durch Einwirkung von Phosphorchloriden auf Morphin erhalten wurden. In diesen läßt sich das Halogen leicht gegen schwefelhaltige Radikale ersetzen.

Chloromorphid $C_{17} H_{18} NO_2 Cl$. Läßt man Morphin mit flüssiger, wasserfreier Salzsäure mehrere Tage im Schießrohr bei Zimmertemperatur stehen, so resultieren zwei Flüssigkeitsschichten, von denen die untere schwach grün gefärbt ist. Nach dem Verdunsten der Salzsäure hinterbleibt eine blasige, feste Masse; hieraus läßt sich durch Bicarbonatlösung und Ausäthern das Chloromorphid isolieren, das nach dem Umkristallisieren aus Methylalkohol Prismen vom Schmelzpunkt 192° bildet. Die Ausbeute beträgt zirka 40% der Theorie.

Bromomorphid $C_{17} H_{18} NO_2 Br$. Man mischt Morphin mit zirka $^1/_5$ der Gewichtsmenge an Phosphorpentabromid, schließt die Mischung mit Bromwasserstoff ins Rohr ein und läßt die Röhre 24 Stunden stehen. Die nach dem Eindampfen zurückbleibende und im Vakuum über Carbonat von der Säure völlig befreite amorphe Substanz liefert beim Umkristallisieren aus verdünntem Alkohol das Bromhydrat des Bromomorphids in Nadeln, die sich bei 196° zersetzen. Die freie, aus dem reinen Salz gewinnbare Base kristallisiert in Nadeln vom Schmelzpunkt 170°. Die Ausbeute beträgt zirka 65% der Theorie. Wird Chloro- oder Bromo-Morphid mit 20 Teilen alkoholischen Kaliumsulfhydrats kurze Zeit am Rückflußkühler gekocht, so scheidet sich Halogenkalium ab. Das Reaktionsprodukt verdünnt man mit Wasser, sättigt mit Kohlensäure und zieht mit Chloroform aus. Diese Lösung hinterläßt nach dem Verdunsten das Bisthiomorphid

$$(C_{17} H_{19} NO_2 S)_2$$

als amorphe Masse, die sich durch Umkristallisieren in kleine, bei 201° schmelzende Nadeln verwandelt.

Chloromethyl-morphimethin $C_{19} H_{22} NO_2 Cl$. Der Ersatz des alkoholischen Hydroxyls im α-Methylmorphimethin gelingt, wenn man die Lösung von 10 *g* der Base in 15 *cm*³ Chloroform zu 3 *cm*³ Phosphortrichlorid, gelöst in 10 *cm*³ Chloroform, hinzugibt und unter Ausschluß von Feuchtigkeit 24 Stunden bei gewöhnlicher Temperatur stehen läßt. Sodann wird die Lösung unter stetem Umrühren in eine reichliche Menge Äther gegossen und die Masse mit dem Glasstabe verrieben, bis sie körnig geworden ist. Nach nochmaligem Dekantieren mit Äther filtriert man ab und bringt das sehr hygroskopische Produkt rasch in den Exsikkator. Das trockene Chlorhydrat wird zunächst in sehr wenig warmem Wasser gelöst, die Lösung filtriert, abgekühlt und mit wenigen Tropfen konzentrierter Salzsäure versetzt. Dabei scheidet sich das Chlorhydrat als dicker, aus feinen Nadeln bestehender Kristall-

---

[1]) *Schryver* und *Lees*, Journ. Chem. Soc. Vol. 77. p. 1092 (1900).

brei ab und kann nunmehr nach dem Abfiltrieren und Trocknen durch Lösen in absolutem, warmem Alkohol, Zusatz von Äther und Abkühlen in gut ausgebildeten, zu Büscheln gruppierten Nadeln erhalten werden. Das Chloromethyl-morphimethin-Chlorhydrat schmilzt bei 177—178°. Die Ausbeute beträgt zirka 17% der Theorie.

Es liefert bei der Spaltung durch Kochen mit Essigsäureanhydrid die gleichen Spaltungsprodukte wie das α-Methylmorphimethin selbst: Es zerfällt in Acetylmethylmorphol und Dimethyloxäthylamin, daneben entsteht ebenfalls noch eine Base von der Zusammensetzung des Tetramethyläthylendiamins. Die Bildung von Acetylmethylmorphol ist ein erneuter Beweis dafür, daß bei dieser Spaltungsreaktion aus dem α-Methylmorphimethin das alkoholische Hydroxyl und nicht, der früheren Annahme nach, der indifferente Sauerstoff abgespalten wird, da in letzterem Falle aus dem Chlorierten α-Methylmorphimethin ein Chlormethylmorphol zu erwarten war.

Einwirkung von Bromcyan auf Morphimethin, Morphin und Codein.[1])

Die auf S. 447 angeführte Formel des Morphins und die entsprechende des Codeins und Thebains, zu denen die langjährigen Untersuchungen über diese Alkaloide schließlich geführt haben, weisen im partiell hydrierten Benzolring Doppelbindungen auf, die sich in β-, γ-Stellung zum Stickstoff befinden.

Nach Beobachtungen von *v. Braun* setzt nun eine solche Lage der doppelten Bindung — einerlei ob sie sich in einer offenen oder ringförmig geschlossenen Kette befindet — die Haftfestigkeit dieser Kette bei der Reaktion mit Bromcyan soweit herab, daß sie leichter als Methyl vom Stickstoff abgelöst wird[2]); es war daher verlockend, der Frage näher zu treten, ob diese Gesetzmäßigkeit auch hier zutrifft und ob sich so ein Abbau des Moleküls durchführen läßt.

Wie zunächst am Beispiel des α-Methyl-morphimethins (Formel S. 476), in welchem jede Störung durch β-, γ-ständige Doppelbindungen wegfällt, festgestellt werden konnte, bedingt die Gegenwart des partiell hydrierten Phenanthrenringes keinerlei Komplikationen des gewöhnlichen Verlaufs der Reaktion mit Bromcyan: das Methin wird, vorausgesetzt, daß man das freie Hydroxyl durch Acetylierung geschützt hat, durch Bromcyan in derselben Weise wie etwa Trimethylamin oder Dimethylanilin angegriffen: es wird der basische Komplex $-N(CH_3)_2$ in den nicht basischen $-N(CH_3).CN$ verwandelt. Entsprechend der Voraussetzung zeigte sich weiterhin, daß das Thebain einen ganz andern Reaktionsverlauf wie das Methyl-morphimethin zeigt: es wird, ohne das

[1]) *J. v. Braun* (mitbearbeitet von *O. Kruber* und *E. Aust*), Ber. d. Deutsch. chem. Ges. Bd. 47. S. 2312 (1914).

[2]) Man vgl. Ber. d. Deutsch. chem. Ges. Bd. 33. S. 2728 (1900); Bd. 35. S. 1279 (1902); Bd. 40. S. 3933 (1907); Bd. 43. S. 1353 (1910) und *Wallach*-Festschrift, S. 336.

N-Methyl zu verlieren, im wesentlichen in eine ätherlösliche Verbindung verwandelt, die zwar wegen ihrer Nichtkristallisierbarkeit nicht analysenrein erhalten werden konnte, nach ihrem Bromgehalt aber im wesentlichen das durch Bromcyan-Einlagerung entstehende Produkt

H_2 HBr; H; H; H; H; OCH_3; OCH_3; $CH_2.CH_2.N\langle^{CN}_{CH_3}$; O

darstellen dürfte. — Überraschend im Vergleich hierzu war nun das Verhalten des Morphins und Codeins: beide werden — nach der Acetylierung der freien Hydroxylgruppen — durch das Bromcyan ausschließlich so verändert, daß die N-Methylgruppe durch Cyan ersetzt wird:

$$\underset{\text{Diacetyl-morphin}}{C_{16}H_{14}O\begin{cases} N.CH_3 \\ O.CO.CH_3 \\ O.CO.CH_3 \end{cases}} \xrightarrow[BrCN]{} C_{16}H_{14}O\begin{cases} N.CN \\ O.CO.CH_3 \\ O.CO.CH_3 \end{cases}$$

$$\underset{\text{Acetyl-kodein}}{C_{16}H_{14}O\begin{cases} N.CH_3 \\ O.CH_3 \\ O.CO.CH_3 \end{cases}} \xrightarrow[BrCN]{} C_{16}H_{14}O\begin{cases} N.CN \\ O.CH_3 \\ O.CO.CH_3 \end{cases}$$

und ohne daß sich auch nur spurenweise eine Ringöffnung wahrnehmen ließ, und genau dasselbe konnte weiterhin bei ihren zwei durch *Paal*sche Hydrierung entstehenden Hydroderivaten (Dihydromorphin und Dihydro-codein) wahrgenommen werden. Tetrahydrothebain setzt sich mit Bromcyan so um, daß im wesentlichen eine bromfreie, wasserunlösliche Verbindung von der annähernden Zusammensetzung des Cyan-tetrahydro-northebains resultiert, so daß offenbar die Hauptreaktion sich analog wie beim Morphin und Codein und ihren Dihydro-Derivaten abspielt. *v. Braun* glaubt, aus diesen Beobachtungen den Schluß ziehen zu können, daß die Doppelbindung im Morphin sich nicht in β-, γ-Stellung zum Stickstoff befinden kann, und daß dem Morphin folgende Formel zukomme:

H_2 H; H; H; H; $N.CH_3$; H; CH_2; H_2; CH_2; OH; OH; O

Cyan-diacetyl-normorphin (1) und Cyan-acetyl-norcodein (4) lassen sich verseifen, und zwar zuerst zu den acetylfreien Verbindungen (2 und 5) und dann zu Normorphin und Norcodein (3 und 6).

$$C_{16}H_{14}O\begin{cases}N.CN\\O.CO.CH_3\\O.CO.CH_3\end{cases} \longrightarrow C_{16}H_{14}O\begin{cases}N.CN\\OH\\OH\end{cases} \longrightarrow C_{16}H_{14}O\begin{cases}NH\\OH\\OH\end{cases}$$

1. 2. 3.

$$C_{16}H_{14}O\begin{cases}N.CN\\O.CH_3\\O.CO.CH_3\end{cases} \longrightarrow C_{16}H_{14}O\begin{cases}NCN\\OCH_3\\OH\end{cases} \longrightarrow C_{16}H_{14}O\begin{cases}NH\\OCH_3\\OH\end{cases}$$

4. 5. 6.

Cyan-normorphin (2) und Cyan-norcodein (5) ähneln bis auf das Fehlen der basischen Eigenschaften in vielem dem Morphin und Codein; so lassen sie sich z. B. durch Chlorphosphor oder Thionylchlorid in die zugehörigen Chlorverbindungen verwandeln, mit Salpetersäure nitrieren usw. Auch das Normorphin (3) und Norcodein (6), deren Zugehörigkeit zur unveränderten Morphinreihe durch Rückwärts-Methylierung bewiesen wurde, zeigen weitgehende Ähnlichkeit mit dem Morphin und Codein, nur sind sie zufolge der Anwesenheit der sekundären Iminogruppe nach verschiedenen Richtungen reaktionsfähiger.

α-Methyl-morphimethin und Bromcyan. Trägt man 1 Molekül Bromcyan in die Lösung von 1 Molekül Acetyl-methylmorphimethin (Schmelzpunkt 66°) in etwa der dreifachen Menge Chloroform ein, so findet sehr schnell Auflösung und schwache Erwärmung statt. Man läßt noch 2 Stunden auf schwach siedendem Wasserbad stehen, kühlt die braun gefärbte Flüssigkeit ab und setzt reichlich Äther zu. Dabei scheidet sich ein bald krümmelig erstarrendes Öl ab, welches aus dem Brommethylat des Acetyl-methylmorphimethins und einem Teil des Cyanderivates besteht, während der größere Teil des letzteren im Filtrat enthalten ist. Man wiederholt noch zweimal das Lösen in Chloroform und Fällen mit Äther, verdunstet die Filtrate und erhält so das Cyanprodukt als feste, schwach gelb gefärbte Kristallmasse. Ausbeute etwa 35—40% des angewandten Acetyl-morphimethins; kleine Mengen sind noch im quartären Bromid enthalten, dessen Menge — wie bei anderen aliphatischen Methylbasen — rund der Hälfte des Ausgangsamins entspricht. Die rohe Cyanverbindung ist in Alkohol ziemlich leicht löslich; fällt man sie mit Gasolin, wobei kleine Verunreinigungen entfernt werden, so wird die Löslichkeit in der Kälte geringer, und der Stoff läßt sich ohne nennenswerte Verluste reinigen, wenn man ihn in heißem Alkohol löst und die Lösung auf 0° abkühlt: er stellt dann silberglänzende Blättchen dar, Schmelzpunkt 108°.

In verdünnten Säuren ist die Verbindung unlöslich, von konzentrierten wird sie unter Verseifung aufgenommen. Mit konzentrierter Schwefelsäure färbt sie sich nicht violett, wie Methylmorphimethin, sondern bräunlich.

Wird der in Chloroform-Äther unlösliche Teil der Reaktionsmasse mit heißem Wasser behandelt, so geht er bis auf einen kleinen Rest,

der sich im wesentlichen als Cyanverbindung erweist, in Lösung. Beim Erkalten kristallisiert dann das Acetyl-methylmorphimethin-brommethylat in weißen Schuppen aus.

Die Abspaltung der Acetylgruppe aus dem cyanierten Acetylmethyl-morphimethin gelingt glatt mit Hilfe von Alkali, wenn man sehr schnell arbeitet; trägt man die Verbindung in die Lösung von 1 Atom Natrium in der etwa 20—30fachen Menge Holzgeist ein, so findet momentan Auflösung statt, und es macht sich der Essigsäure-methylester-Geruch bemerkbar. Setzt man dann zu der gelblich gefärbten Flüssigkeit sofort kaltes Wasser, so erstarrt das im ersten Augenblick abgeschiedene farblose Öl beim Reiben sehr schnell zu einer farblosen Kristallmasse. Läßt man hingegen die alkalische Flüssigkeit einige Minuten stehen, oder wärmt gar auf dem Wasserbade an, so erhält man durch Wasserzusatz ein dunkles Öl, aus dem ein festes Produkt gar nicht oder höchstens in ganz geringer Menge gewonnen werden kann. Das unter den richtigen Bedingungen in der fast berechneten Menge entstehende cyanierte Methyl-morphimethin wird zur Reinigung in Alkohol, der es leicht aufnimmt, gelöst und mit Petroläther versetzt: die zunächst entstehende milchige Trübung verwandelt sich bald in eine eisblumenartige Kristallmasse, die die Gefäßwände überzieht. Schmelzpunkt 119°.

Cyan-diacetyl-normorphin,
$C_{16}H_{14}O(N.CN)(O.CO.CH_3)_2$.

Wird Diacetyl-morphin (Heroin) in der beim Acetyl-methyl-morphimethin beschriebenen Weise in Chloroform mit Bromcyan behandelt und die Flüsigkeit nach beendeter Reaktion mit viel Äther versetzt, so fällt fast das gesamte Reaktionsprodukt in Form teils einer kompakten Masse, teils eines feinen Pulvers aus. Man filtriert, verreibt gut mit etwa der fünffachen Menge Alkohols, kocht auf, läßt erkalten und saugt ab. Der Alkohol hinterläßt beim Verdampfen eine in Wasser leicht lösliche Verbindung, die sich im wesentlichen als Heroin-brommethylat erweist. Das im Alkohol Ungelöste enthält nur Spuren von Brom, schmilzt bei 235—237° und erweist sich als fast analysenreines, für die weitere Verarbeitung völlig geeignetes Cyan-norheroin. Ganz rein vom Schmelzpunkt 240° erhält man die Verbindung durch einmaliges Umkristallisieren aus Alkohol, der sie in der Siedehitze zu 2%, bei Zimmertemperatur zu 0,2% löst. Sie scheidet sich in Form eines feinen Kristallpulvers ab, wird leicht von Chloroform, fast gar nicht von Äther aufgenommen. Die Ausbeute aus je 100 *g* Diacetyl-morphin und 40 *g* Bromcyan — bis zu solchen Mengen kann man bequem heraufgehen — beträgt 75—80 *g*.

Cyan-acetyl-norcodein,
$C_{16}H_{14}O(N.CN)(OCH_3)(O.CO.CH_3)$.

Bei der Darstellung des Cyan-acetyl-norcodeins hat es sich am praktischsten erwiesen, die Chloroformlösung nach beendeter Umsetzung mit Bromcyan auf dem Wasserbade ganz einzudampfen, die bräunliche, halbfeste Masse mit der etwa zehnfachen Menge Wasser auszukochen, zu filtrieren, den Rückstand zur Entfernung der letzten eingeschlossenen Teilchen des Acetyl-codein-brommethylats mit etwa der fünffachen Menge Alkohol einige Minuten zu kochen und nach Zusatz von kaltem Wasser abzusaugen. Das so isolierte Cyan-acetyl-norcodein, dessen Menge gegen 80% des Gewichts der Ausgangsbase beträgt, ist völlig bromfrei, fast analysenrein und für alle weiteren Versuche geeignet. Der Schmelzpunkt liegt bei 180°. Er steigt auf 184°, wenn man die Substanz noch einmal aus absolutem Alkohol umkristallisiert, wobei sie sich als feiner Kristallbrei abscheidet.

Cyan-normorphin, $C_{16}H_{14}O(N.CN)(OH)_2$ und Cyan-norcodein, $C_{16}H_{14}O(N.CN)(OCH_3)(OH)$. Um das Cyan-normorphin zu gewinnen, trägt man die acylierte Cyanverbindung (1 Molekül) in eine Auflösung von 2 Molekülen Kaliumhydroxyd in 50%igem Alkohol ein, deren Temperatur am besten 50° beträgt; beim Umschütteln findet sehr schnell Lösung statt, während zugleich Essigester-Geruch auftritt. Setzt man nach 5 Minuten — längeres Stehen ist schädlich — zu der braunen Flüssigkeit viel kaltes Wasser und Essigsäure zu, so scheidet sich das Cyan-normorphin als sehr feines, an Bariumsulfat erinnerndes Pulver ab, das sich aber ganz gut absaugen läßt. Es schmilzt nach dem Trocknen bei 288°, ist zur Verarbeitung auf Normorphin rein genug und bildet sich in einer 90% der Theorie entsprechenden Menge, auch wenn die Verseifung mit zirka 100 *g* Substanz auf einmal durchgeführt wird. Nach dem Umkristallisieren aus Alkohol, der die Substanz noch schwerer als das Acetylderivat löst (in der Siedehitze nur zu 0,4%), steigt der Schmelzpunkt auf 295—296°.

Zur Darstellung des Cyan-norcodeins benutzt man am zweckmäßigsten konzentrierte Salzsäure: man trägt Cyanacetyl-norcodein in die acht- bis zehnfache Menge Salzsäure vom spezifischen Gewicht 1,19 ein, erwärmt auf dem Wasserbade bis Lösung erfolgt, was in der Regel in wenigen Augenblicken der Fall ist, dann hinterher noch 5 Minuten und verdünnt die braungelbe Flüssigkeit mit viel Wasser: das Cyan-norcodein scheidet sich ähnlich dem Morphinderivat als feines Pulver ab, das sich aber gut absaugen läßt. Es schmilzt in dieser Form bei 240 bis 245°, entsteht in fast theoretischer Ausbeute und ist für die Verarbeitung auf Norcodein genügend rein. Zur völligen Reinigung kann es aus Alkohol, der es heiß zu 1%, kalt zu 0,5% löst, umkristallisiert werden. Der Schmelzpunkt steigt dann auf 263°. Wie das Morphin sich durch Methylierung in Codein überführen läßt, so läßt sich auch Cyan-

normorphin in Cyan-norcodein umwandeln; nur ist die Umwandlung, da die beim Morphin störende Alkylierung des Stickstoffs (zum quartären Jodid) wegfällt, einfacher: man löst ein Atom Natrium in Alkohol, setzt ein Molekül Cyan-normorphin und — nach erfolgter Auflösung — etwa $1^1/_2$ Moleküle Jodmethyl zu und erwärmt bis zur neutralen Reaktion, die sich nach zirka 15 Minuten einstellt. Das zum Teil schon in der Wärme abgeschiedene Cyannorcodein wird nach Zusatz von Wasser abgesaugt und erweist sich als ganz rein.

N o r m o r p h i n, $C_{16}H_{14}O(NH)(OH)_2$ und N o r c o d e i n, $C_{16}H_{14}O(NH)(OCH_3)(OH)$. Die Verseifung des Cyan-normorphins und Cyan-norcodeins ist schwierig. Die Anwendung von Alkalien ist ausgeschlossen und ebenso — wegen der Gefahr der Umwandlung des Morphin-Gerüsts in das Apomorphin-Gerüst — die von konzentrierten Säuren.

Erwärmt man Cyan-norcodein mit der 30fachen Menge 6%iger Salzsäure 8 Stunden lang — auch ein 24stündiges Erwärmen schadet nichts — so ist die Verseifung ganz zu Ende und die gelbe Flüssigkeit scheidet beim Erkalten eine große Menge des schön kristallisierten N o r c o d e i n - c h l o r h y d r a t s ab. Ohne dieses Salz abzutrennen, setzt man Soda und Chloroform zu, schüttelt einige Minuten, trennt die Chloroformschicht, in der sich das gesamte Norcodein befindet, von der klaren, sodaalkalischen Lösung ab und erhält beim Abdestillieren des Chloroforms sofort das feste Norcodein vom Schmelzpunkt 181°. Die Ausbeute aus 100 *g* Cyan-norcodein beträgt 73 *g*, d. h. rund 80% der Theorie. Ausgehend von 100 *g* Acetyl-codein, kann man innerhalb von drei Tagen, ohne daß es erforderlich wäre, die Zwischenprodukte der Reaktion zu reinigen, mit Leichtigkeit 55 *g* der für weitere Versuche genügend reinen sekundären Base gewinnen. Zur völligen Reinigung wird das Norcodein in der nötigen Menge heißen Alkohols gelöst und 12 Stunden in der Kälte stehen gelassen. Die Menge des in schönen Blättchen abgeschiedenen, bei 184° schmelzenden Produkts beträgt 38 bis 39 *g*, d. h. 70% der Theorie (oder 38% bezogen auf das Ausgangscodein).

Von den Salzen des Norcodeins sind das Sulfat, Nitrat, Acetat leicht, die Salze mit Halogenwasserstoffsäuren schwer in Wasser löslich.

Zur D a r s t e l l u n g d e s N o r m o r p h i n s verfährt man genau wie beim Norcodein; die nach 8stündigem Erwärmen resultierende gelbe, salzsaure Lösung scheidet beim Abkühlen kein schwer lösliches Chlorhydrat ab; setzt man Natriumcarbonat zu, so scheidet sich im Augenblick, wo die Flüssigkeit schwach alkalische Reaktion annimmt, das in kaltem Wasser außerordentlich schwer lösliche Normorphin als dicker Brei von weiß-grauen Kristallnadeln ab, deren Menge durch weiteren Zusatz von Soda keine Vermehrung erfährt. Nach gutem Auswaschen mit Wasser und Trocknen im Vakuum schmilzt die Base bei 262—263°

und erweist sich als recht rein. (Ausbeute aus 100 *g* Cyankörper 84 *g*, d. h. 72% der Theorie.)

Während das Normorphin gegen verdünnte Säuren ganz beständig ist — bei seiner Darstellung kann man das Erwärmen, ohne die Ausbeute zu beeinträchtigen, auf 24 Stunden ausdehnen —, wird es von konzentrierter Salzsäure sehr leicht verändert: schon nach $1^1/_2$ stündigem Erwärmen auf dem Wasserbade ist es völlig umgewandelt, und zwar in eine durch Ammoniak in farblosen Flocken fällbare, in Äther leicht lösliche Phenolbase, die sich an der Luft sehr schnell unter Grün- und Violettfärbung verändert und zweifellos das Nor-apomorphin darstellt: darauf weist ihr physiologisches Verhalten hin, welches sich dem des Apomorphins ganz zur Seite stellt. Das Normorphin selber stellt pharmakologisch ein Analogon des Morphins dar, bis auf kleine Verschiedenheiten. Digeriert man 1 Molekül Normorphin mit einer alkoholischen Lösung von 2 Atomen Natrium und 3 Molekülen Jodmethyl, oder 1 Molekül Norcodein mit 1 Atom Natrium und 2 Molekülen Jodmethyl, so scheidet sich alsbald das bekannte Codein-jodmethylat ab.

Morphinsäure, oxydative Aufspaltung des Morphins.

Die vorstehend behandelten Versuche zur Erforschung der Morphinkonstitution gingen im Prinzip den Weg des *Hofmann*schen Abbaus und sonstiger Methoden zur Öffnung des stickstoffhaltigen Ringes. *H. Wieland* und *P. Kappelmeier*[1]) versuchten, das einfachste und älteste Aufschlußverfahren für die Konstitution von Alkaloiden, das der oxydativen Aufspaltung, auf Morphin anzuwenden.

Wenn man nitrose Gase in die wässerige Lösung eines Morphinsalzes einleitet, so erhält man neben 2-Nitrosomorphin vom Schmelzpunkt 225° u. Z. ein Nitrat, dessen Base die Zusammensetzung

$$C_{17}H_{18}O_6N_2$$

hat, sich also vom Morphin durch (NO_3—H) unterscheidet. Dieses Nitrat ist äußerst zersetzlich, schon mit warmem Wasser gibt es salpetrige Säure ab, ebenso sofort bei Einwirkung schwacher Alkalien in der Kälte. Der eingetretene Stickstoff befindet sich also als NO_2 oder NO in sehr labiler Bindung. Die Autoren halten das orangegelbe Salz für das Nitrat einer chinitrolartigen Base von der Konstitution I

I.

CH_3 — N — H_2 H — CH_2 — H — H CH_2 — H_2 — O — O NO_2 OH OH

1) *H. Wieland* und *P. Kappelmeier*, Ann. d. Chem. Bd. 382. S. 306 (1911).

hervorgegangen aus einer primären Addition von Salpetersäure an die Stellen 3 und 4 des Morphinmoleküls, in ähnlicher Weise, wie dies *Zincke* und seine Schüler bei zahlreichen Phenolen festgestellt haben.[1])

OH O —$HONO_2$→ HO HO NO_2 O

Dabei wird gleichzeitig die Sauerstoffbrücke hydrolytisch geöffnet und die sekundäre Alkoholgruppe zur Ketogruppe oxydiert. Da der aufgenommene Stickstoff sehr leicht wieder in Form von salpetriger Säure abgestoßen und unter geeigneten Bedingungen gleichzeitig deren Oxydationswirkung nutzbar gemacht werden konnte, so glückte von diesem Chinitrol aus die beabsichtigte Aufspaltung des Ringes des Morphinmoleküls. Durch mäßiges Erhitzen in wenig Wasser geht das Chinitrol zu etwa 30% in das farblose Nitrat einer sauerstoffreicheren Verbindung über, die nur mehr den basischen Stickstoff des Morphins selbst enthält. Sie hat die Formel $C_{17}H_{19}O_6N$. Da sie gleichzeitig eine ziemlich starke Säure ist, ihrer Zusammensetzung nach auch Carboxyle enthalten muß, so ist es sehr wahrscheinlich, daß bei ihrer Entstehung zuerst ein Chinon entstanden ist, dessen Ring dann durch Oxydation geöffnet wurde.

Wieland und *Kappelmeier* kommen so zu folgender Auffassung von der Struktur der Säure, die sie der Einfachheit halber als Morphinsäure II bezeichnen.

II. CH_3 N H_2 H CH_2 H HC H CH_2 H_2 HC HOOC COOH O OH

Morphinsäure

Gelegentlich dieser Untersuchung weisen *Wieland* und *Kappelmeier* auf die Möglichkeit hin, daß das Morphin (und seine nächsten Verwandten) die Seitenkette vielleicht gar nicht in ringförmiger Anordnung, sondern nur am Stickstoff gebunden, als freie offene Kette enthalten gemäß der Formel

---

[1]) *Zincke* und Mitarbeiter, Ann. d. Chem. Bd. 328. S. 261 (1903); Bd. **341**, S. 318 (1905).

CH_3
$N - CH = CH_2$
H_2
H_2
H
H
OH O OH

und daß bei allen Derivaten mit sicher nachgewiesener Kohlenstoffringbindung, wie Methylmorphimethin, Apomorphin, Thebenin, Morphothebain, der Kohlenstoff der Seitenkette sich erst in sekundärer Reaktion durch Kondensation an den Ring III des Phenanthrenkörpers anlegt.

2-Nitrosomorphin.[1])

Morphin reagiert in saurer Lösung augenblicklich mit salpetriger Säure, aber je nach den Bedingungen durchaus verschiedenartig; 2-Nitrosomorphin entsteht nur nach folgender Methode: In die Suspension von 5 *g* salzsaurem Morphin in 20 cm^3 Wasser leitet man unter Kühlung im schwachen Kältegemisch (2—3° unter Null) salpetrige Säure ein, dargestellt aus Arsenik und Salpetersäure (D 1,35). Die Flüssigkeit färbt sich sofort gelb, dann allmählich orangerot, das Morphinsalz löst sich bald auf. Gleichzeitig beginnt eine orangefarbene Substanz sich schmierig abzuscheiden. Wenn der (vorher tarierte) Kolben um 4 *g* zugenommen hat, ist der Höhepunkt der Ausscheidung erreicht, man unterbricht jetzt das Einleiten und gibt zu der Flüssigkeit, ebenfalls unter Kühlung, ziemlich rasch 25 cm^3 20%ige Natronlauge. Unter Stickoxydentwickelung färbt sich die Lösung tiefrot, gleichzeitig beginnt die Kristallisation eines dunkelroten Natriumsalzes, und nach kurzem Stehen ist aus der Lösung ein dicker Kristallbrei geworden. Nach einigen Stunden wird scharf abgesaugt, mit Alkohol gewaschen und im Vakuum auf Ton getrocknet. Ausbeute 3—3,3 *g* = 60 bis 65% der Theorie.

Nitrosomorphinchlorhydrat. Zur Suspension von 10 *g* des Natriumsalzes in 50 cm^3 Wasser gibt man unter gutem Rühren und Umschütteln rasch 35 cm^3 2n-Salzsäure. Das Salz geht in Lösung, aber bald darauf kristallisiert das zitronengelbe Chlorhydrat aus, das nach einigem Stehen abgesaugt und mit verdünnter Salzsäure gewaschen wird. Ausbeute 6 *g*; durch Zugabe von konzentrierter Salzsäure kann man die Ausscheidung steigern.

Das freie Nitrosomorphin kann entweder aus dem Säuresalz mit genau der berechneten Menge Ammoniak oder aus dem Alkalisalz entsprechend durch Essigsäure gewonnen werden. 5 *g* Natriumsalz werden

---

[1]) *H. Wieland* und *P. Kappelmeier*, Ann. d. Chem. Bd. 382. S. 306 (1911).

in wenig warmem Wasser gelöst und mit 0,9 *g* Eisessig, mit etwas Wasser verdünnt, versetzt. Es fällt ein dunkelroter schmieriger Niederschlag aus, der durch emsiges Reiben mit dem Glasstab nach längerem Stehen kristallinisch wird. Die so erhaltene Substanz läßt sich, wenn man sie in kochendem Alkohol einträgt und die Lösung sofort filtriert, umkristallisieren. Die Kristallisation, die sich schon in der Hitze bildet, scheint eine polymorphe Modifikation darzustellen, und zwar die stabile.

	Aussehen	Schmelzpunkt	Löslichkeit	
			sehr schwer	leicht
Nitrosomorphinchlorhydrat	feine Nadeln	bei 200° Dunkelfärbung 248° u. Z.		
Nitrosomorphin	feine dunkelorangerote Nädelchen	225° u. Z.	in den gebräuchlichen Lösungsmitteln	Xylol in der Hitze
2-Aminomorphin	quadratische Täfelchen	258° nach vorhergegangener Dunkelfärbung	Wasser, Alkohol, Chloroform. Unlöslich in Äther, Benzol	

2-Aminomorphin. In einem Rundkolben werden 25 *g* des feingepulverten Nitrosomorphinchlorhydrats mit 50 *cm*³ Wasser aufgeschlämmt, dann gießt man unter Eiskühlung 70 *cm*³ 2n-Salzsäure zu und saugt sofort unter Anwendung einer Kapillare die aus dem beigemengten Nitrit entstehenden Stickstoffoxyde im Vakuum weg, da ihre Anwesenheit den Verlauf der Reduktion höchst ungünstig beeinflußt. Nach Eingießen von 120 *cm*³ konzentrierter Salzsäure trägt man nach und nach einen Überschuß von granuliertem Zinn ein und bringt unter fortwährendem Schütteln durch Erwärmen auf dem Wasserbad die Reduktion in Gang. Sie ist bald abgelaufen; nachdem das Chlorhydrat vollständig in Lösung gegangen ist, gießt man die gelbbraune Flüssigkeit von unverbrauchtem Zinn ab, läßt das Zinnchlorürdoppelsalz auskristalliseren, saugt scharf ab und zerlegt es auf die übliche Weise mit Schwefelwasserstoff. Der Schwefelzinnniederschlag muß mehrere Male mit Wasser ausgekocht werden, da er viel Substanz einschließt. Nach dem Eindampfen der entzinnten Lösung im Vakuum bleibt das salzsaure Aminomorphin als farblose Masse zurück; das Salz wird beim Anreiben und Aufkochen mit absolutem Alkohol sofort kristallinisch. Indem man auch die Mutterlauge vom Zinnchlorürdoppelsalz in gleicher Weise verarbeitet — dieser Teil wird wegen der schwierigen Abtrennnung des Chlorhydrates von beigemengtem Kochsalz am besten in die freie Base übergeführt — gewinnt man etwa 16 *g* salzsaures Aminomorphin.

Das Salz ist in Wasser leicht löslich, sehr schwer in absolutem Alkohol.

Die 20%ige wässerige Lösung dreht im 1-*dm*-Rohr die Ebene des polarisierten Lichts um 18°; daraus ergibt sich die spezifische Drehung zu —90°.

Durch Ammoniak oder Soda wird aus der Lösung des Salzes die freie Base in Freiheit gesetzt; sie scheidet sich, namentlich beim Reiben, in glitzernden, farblosen Kristallen ab, die man bei raschem Arbeiten aus Alkohol umkristallisieren kann. Auch hier findet sehr leicht ein Übergang in eine schwer lösliche polymorphe Form statt.

2-Aminocodein. Die Darstellung erfolgt in ganz ähnlicher Weise aus 2-Nitrocodein [1]), wie Nitrosomorphin reduziert wird, mit Zinn und Salzsäure bei Wasserbadtemperatur. Das amorphe Chlorhydrat, das in vorzüglicher Ausbeute gewonnen wird, hat sich bis jetzt nicht in deutlich kristallisierte Form bringen lassen, dagegen wurde die schön kristallisierte Base erhalten. Ihrer Isolierung erwachsen Schwierigkeiten, da sie infolge ihrer starken Basizität, welche die aller bekannten Morphiumderivate übertrifft, nur durch konzentrierte Kalilauge ausgefällt wird. Durch häufiges Ausschütteln mit Chloroform wird sie aufgenommen und nach dem Trocknen und Verdunsten des Lösungsmittels in schönen Prismen erhalten. Schmelzpunkt 226°.

Das Chinitrol des Morphins. (Formel I, S. 484.)

Diese Verbindung entsteht neben Nitrosomorphin, wenn man auf Morphin in wässeriger Lösung einen Überschuß von salpetriger Säure einwirken läßt. Da aber für ihr Entstehen eine längere Einwirkung der Komponenten aufeinander notwendig ist. Bedingungen, unter denen Nitrosomorphin zerstört wird, so ist es nicht möglich, die beiden Reaktionsprodukte, deren Summe nahezu der theoretischen Erwartung entsprechen würde, gleichzeitig zu gewinnen.

Das Chinitrolnitrat wird unter den verschiedenartigsten Bedingungen stets in fast gleichbleibender Ausbeute erhalten. Man leitet in die Suspension von 5 *g* Morphin in 100 cm^3 Wasser, ohne zu kühlen, einen kräftigen Strom von nitrosen Gasen (aus arseniger Säure und Salpetersäure D 1,40), bis die anfangs dunkle, oft grünstichige Lösung einen orangeroten Ton angenommen hat [2]) (Gewichtszunahme etwa 4 *g*). Nach mehrstündigem Stehen, bisweilen über Nacht, kristallisiert das Nitrat des Morphinchinitrols in prächtig glänzenden, orangegelben Prismen aus, die manchmal, bei der Ausbildung besonders großer Kristallindividuen, nahezu rote Farbe besitzen: Ausbeute 1,3—1,4 *g*.

Morphinchinitrolnitrat löst sich in kaltem Wasser in geringem Maß zu einer hellorangefarbenen Flüssigkeit: die salzbildende Salpetersäure wurde darin mit Nitron nachgewiesen. Beim Erwärmen tritt unter Dunkelfärbung und Entwicklung von Stickstoffoxyden Zersetzung ein.

---

[1]) Man vgl. *L. Knorr*, Ber. d. Deutsch. chem. Ges. Bd. 42. S. 3504 (1909).

[2]) Versetzt man in dieser Phase der Darstellung eine Probe der Lösung mit Natronlauge, so kristallisiert nach kurzer Zeit das Natriumsalz des Nitrosomorphins aus, nach einigem Stehen ist dies nicht mehr der Fall.

Auch durch Alkalien, selbst Bicarbonat, wird leicht salpetrige Säure abgespalten, so daß es nicht möglich war, die Base zu isolieren.

Morphinsäure. (Formel II, S. 485.)

Die innere Oxydation des Chinitrols zur Morphinsäure geht bei nicht zu heftigem Erwärmen in konzentriert wässeriger Lösung vor sich. Es bilden sich dabei stets dunkelrote amorphe Nebenprodukte, die die Ausbeute, die aus stöchiometrischen Gründen keine große sein kann, auf etwa 33% herabdrücken. Zusätze von Oxydationsmitteln haben bisher keine Verbesserung gebracht. Man erhitzt das Chinitrolnitrat in Mengen von je 0,5 *g* mit 1,5 cm^3 Wasser im siedenden Wasserbad bis zur Lösung (5—10 Minuten lang). Dabei entweicht Stickoxyd aus der zur Morphinsäure führenden Reaktion, daneben aber auch Kohlensäure und, wie es dem Geruch nach scheint, Cyansäure; damit stimmt das stets nachweisbare Auftreten von Ammoniak in der Lösung überein. Es findet also offenbar eine teilweise Zerstörung des Moleküls durch die frei werdende salpetrige Säure statt. Beim Erkalten kristallisiert die Morphinsäure als Nitrat in feinen Nädelchen aus, manchmal erst nach längerem Stehen. Aus 12 Portionen = 6 *g* Chinitrolnitrat gewinnt man durchschnittlich 2 *g* Morphinsäurenitrat. Zur Reinigung kristallisiert man das Salz aus heißem Wasser um und erhält es so nahezu farblos in schöner Kristallisation. Da es durch Licht gebräunt wird, muß es in dunklen Gefäßen aufbewahrt werden. Morphinsäurenitrat schwärzt sich im Schmelzpunktsröhrchen nach und nach, ohne einen Schmelzpunkt zu zeigen. Die lufttrockene Substanz enthält 1 Molekül Kristallwasser, das beim Trocknen im Kathodenvakuum (bei 61°) abgegeben wird.

Versetzt man die kalt gesättigte oder besser übersättigte Lösung von Morphinsäurenitrat mit konzentrierter Natriumacetatlösung, so kristallisiert beim Reiben die freie Morphinsäure aus. Man kann die Substanz schon durch ihre höchst auffallenden Farbreaktionen charakterisieren. So geht sie schon beim gelinden Erwärmen in Wasser — im Gegensatz zu ihren Salzen — mit tiefgrüner Farbe in Lösung, mit der gleichen, die auch bei Einwirkung von wenig Natronlauge auf die Salze schon in der Kälte auftritt. Die grüne Lösung wird mit einigen Tropfen Salzsäure kirschrot. Gibt man zur wässerigen Lösung des Chlorids einige Tropfen Sodalösung, so färbt sich die Lösung karmoisinrot und geht dann in einem bunten Farbenspiel über rotbraun und violett in orangerot über.

Morphinoxyd, $C_{17}H_{19}NO_4$.

Bei der Einwirkung von Wasserstoffsuperoxyd auf Morphin, $C_{17}H_{19}NO_3$, haben *Freund* und *Speyer*[1]) die Bildung eines Körpers von der Zusammensetzung $C_{17}H_{19}NO_4$ beobachtet, von welchem sie nach-

[1]) *M. Freund* und *E. Speyer*, Ber. d. Deutsch. chem. Ges. Bd. 43. S. 3310 (1910).

gewiesen haben, daß er als Aminoxyd, $C_{17} H_{19} O_3 N : O$, aufzufassen ist. Weiter haben sie gezeigt [1]), daß dieses Aminoxyd bei der Behandlung mit Essigsäureanhydrid und Schwefelsäure in eine Verbindung

$$C_{34} H_{40} N_2 S_2 O_{15}$$

übergeht, welche die Eigenschaften einer starken Säure besitzt. Zur Erklärung dieses Verhaltens kann man annehmen, daß zunächst zwei Moleküle Morphin-oxyd zu einer bimolekularen Verbindung zusammentreten:

$$\begin{array}{l} C_{17} H_{19} O_3 N \langle {}^{OH}_{O} \\ C_{17} H_{19} O_3 N \langle {}^{/}_{OH} \end{array}$$

in der Weise, wie dies auch von *Moßler* [2]) für das bimolekulare Codeinoxyd angenommen worden ist. Treten nun in diese bimolekulare Verbindung unter dem Einfluß der Schwefelsäure zwei Sulfogruppen substituierend ein, und wird im Kern des Morphinmoleküls gleichzeitig je ein Molekül Wasser aufgenommen, so käme man zu der Verbindung:

$$\begin{array}{l} C_{17} H_{19} O_3 N \langle {}^{OH}_{O} \\ C_{17} H_{19} O_3 N \langle {}^{/}_{OH} \end{array} \longrightarrow \begin{array}{l} {}^{/SO_3H} \\ C_{17} H_{20} O_4 N \langle {}^{OH}_{O} \\ C_{17} H_{20} O_4 N \langle {}^{/}_{OH} \\ {}^{\backslash SO_3H} \end{array}$$

die in ein inneres Salz

$$\begin{array}{l} SO_2 \text{———} O \\ C_{17} H_{20} O_4 N \langle {}^{/}_{O} \\ C_{17} H_{20} O_4 N \langle {}^{/}_{O} \\ SO_2 \text{———} \end{array}$$

übergehen kann. Diese Verbindung wird als Morphin-hydrat-oxyd-sulfosäure bezeichnet.

Herstellung von Morphin-oxyd. 20 *g* fein pulverisiertes Morphin werden in einer Porzellanschale auf dem Wasserbade mit 20 *cm*³ 30%igem Wasserstoffsuperoxyd digeriert. Hierbei geht das Morphin unter Aufschäumen in Lösung, während gleichzeitig das Aminoxyd sich abzuscheiden beginnt. Zu Ende der Oxydation erhält man eine dickflüssige, schwach gelb gefärbte Masse. Diese wird mit absolutem Alkohol angerührt, abgesaugt und so lange mit Alkohol nachgewaschen, bis das ablaufende Filtrat Jodkalium-Stärkelösung nicht mehr bläut. Aus 40 *g* Morphin werden 28—30 *g* Morphinoxyd erhalten. Durch

[1]) *M. Freund* und *E. Speyer*, Ber. d. Deutsch. chem. Ges. Bd. 44. S. 2342 (1911).
[2]) *E. Moßler*, Ber. d. Deutsch. chem. Ges. Bd. 44. S. 105 (1911).

Eindampfen des Filtrats im Vakuum können noch weitere 8—10 *g* des Oxydes gewonnen werden. Bequemer läßt sich das im Filtrat enthaltene Morphinoxyd durch Zugabe von Äther abscheiden, wobei es fast quantitativ ausfällt. Es kristallisiert aus Alkohol in kleinen, prismatischen Kristallen vom Schmelzpunkt 274—275°.

Herstellung von Morphin-hydrat-oxyd-sulfonsäure.[1]) Das Morphinoxyd liefert mit Essigsäureanhydrid und Schwefelsäure behandelt eine Oxydsulfosäure von der Formel $C_{34}H_{40}O_{15}N_2S_2$, welche bei Digestion mit schwefliger Säure in eine Verbindung $C_{17}H_{21}NO_7S$ übergeführt wird. Der Reaktionsverlauf ist folgender:

18 *g* bei 110° getrocknetes Morphinoxyd werden nach und nach in ein erkaltetes Gemisch von 90 *cm*³ Essigsäureanhydrid und 9 *cm*³ konzentrierter Schwefelsäure eingetragen. Zur vollständigen Lösung wird kurze Zeit zum Sieden erhitzt und alsdann die noch heiße Lösung mit etwa 300 *cm*³ Alkohol portionsweise zersetzt. Das Reaktionsgemisch wird auf dem Waserbade erwärmt, bis ein weißer kristallinischer Körper sich abzuscheiden beginnt. Nach dem Erkalten wird abfiltriert; das Filtrat wird wiederholt eingedampft und mit neuen Mengen Alkohol versetzt, bis keine Abscheidung mehr erfolgt. Der abfiltrierte Körper wird mit Alkohol und Äther gewaschen.

Der Körper kristallisiert in schönen, langgestreckten Nadeln, die sich gegen 280° allmählich schwärzen.

Hydromorphin.[2])

L. Oldenberg hat gefunden, daß die Reduktion des Morphins nach *Paal* mit Hilfe von molekularem Wasserstoff bei Gegenwart von kolloidalem Palladium, äußerst glatt unter Addition von zwei Atomen Wasserstoff verläuft.

Aus heißem verdünnten Methyl- oder Äthylalkohol kristallisiert das Hydromorphin in ganz feinen, farblosen Nadeln, die bei 155 bis 157° schmelzen und ein Molekül Kristallwasser enthalten, das sie auch bei längerem Stehen im Vakuumexsikkator nicht verlieren. Aus heißem Aceton oder aus viel heißem Chloroform wird das Hydromorphin in ziemlich großen Prismen, aus viel heißem Benzol in mikroskopischen Prismen vom gleichen Schmelzpunkt erhalten.

Die bisherigen Versuche über die physiologischen Eigenschaften haben ergeben, daß die narkotische Wirkung des Morphins durch die Reduktion nicht aufgehoben ist.

---

[1]) *M. Freund* und *E. Speyer*, Ber. d. Deutsch. chem. Ges. Bd. **48**. S. 497 (1915).
[2]) *L. Oldenberg*, Ber. **44**. S. 1829 (1911).

Apomorphin.

```
            CH
      HC//    \C.OH
       C|      |C.OH
          \\  /
  H2C|     |C
   HC|     |C
CH3.N|   //  \CH
     |   |    ||
  H2C    C    CH
     \  / \\ /
     CH2   CH
```

Darstellung. Es kommt in der Natur nicht vor und wird nur künstlich aus Morphin durch Wasserabspaltung erhalten.

$$\underset{\text{Morphin}}{C_{17}H_{19}NO_3} = H_2O + \underset{\text{Apomorphin}}{C_{17}H_{17}NO_2}$$

Man erhitzt Morphin mit 35%iger Salzsäure im geschlossenen Rohr auf 140—150° und setzt die Base aus dem entstandenen salzsauren Salz mit Natriumcarbonat in Freiheit. Sie wird dabei als amorphes, weißes Pulver erhalten. Es gelingt jedoch leicht, sie kristallinisch zu erhalten. wenn man aus einer 2,5%igen Lösung des salzsauren Salzes in Wasser die Base durch Natriumbicarbonatlösung fällt, mit der genügenden Menge Äther aufnimmt, diese Lösung mit Kaliumcarbonat trocknet und filtriert. Bei genügender Konzentration der Ätherlösung kristallisiert das Apomorphin alsbald in farblosen Stäbchen aus, deren Abscheidung durch Reiben mit dem Glasstab wesentlich beschleunigt werden kann. Alle diese Operationen müssen wegen der leichten Oxydation der freien Base in einer Kohlensäure- oder Wasserstoff-Atmosphäre ausgeführt werden.

Eigenschaften. Das kristallisierte Apomorphin ist leicht löslich in Alkohol, Aceton und Chloroform, weniger leicht wird es von Äther und Benzol und fast gar nicht von Ligroin aufgenommen. Es kristallisiert mit einem Molekül Äther, den es zum geringen Teil beim Stehen an der Luft abgibt, während die Hauptmenge erst bei längerem Trocknen im Vakuum bei 100° entfernt werden kann. Auch die kristallisierte Base verändert sich wie die amorphe bei längerem Aufbewahren und wird zufolge Oxydation grün.

Apomorphin weist ganz andere *physiologische Eigenschaften* wie Morphin auf. Es ist kein Narkotikum mehr, sondern ein sehr energisches Brechmittel. Durch Überführung des Apomorphins in die verschiedenen quarternären Salze wurden Präparate erhalten, die die spezifische Brechwirkung des Apomorphins besitzen, von diesem indes den Vorzug haben. in Wasser äußerst leicht löslich zu sein und größere Haltbarkeit zu

zeigen.[1]) Besonders ist hier zu erwähnen das **Apomorphinbrommethylat,** welches unter dem Namen **Euporphin** in den Handel kommt. Es wirkt weniger auf das Herz ein wie Apomorphin und kann deshalb länger ohne Schaden für die Kranken gebraucht werden. Seine Darstellung erfolgt folgendermaßen: Apomorphin wird mit Dimethylsulfat behandelt; das zuerst entstehende methylschwefelsaure Salz des Methylapomorphins wird sodann mit einer gesättigten Bromkaliumlösung umgesetzt und gleichzeitig ausgesalzen:

$$C_{17}H_{17}NO_2 + (CH_3)_2SO_4 = C_{17}H_{17}O_2N{<}^{CH_3}_{SO_4 . CH_3}$$

$$C_{17}H_{17}O_2N{<}^{CH_3}_{SO_4 . CH_3} + KBr = C_{17}H_{17}O_2N{<}^{CH_3}_{Br} + CH_3SO_4K$$

Der entsprechende Abkömmlung des Codeins, das **Codeinbrommethylat,** kommt unter dem Namen **Eucodin** in den Handel.

Nachweis. In ein Reagensrohr gibt man 5 *cm*³ einer Apomorphinlösung, darauf nacheinander je 5 Tropfen gesättigter Quecksilberchloridlösung und 10%ige Natrium-Acetatlösung und erhitzt einige Augenblicke zum Sieden. Nach dem Erkalten läßt man 1—2 *cm*³ Amylalkohol zufließen und schüttelt um; der gebildete blaue Farbstoff geht in den Amylalkohol über und färbt diesen mehr oder weniger stark. Lösungen von Apomorphinchlorhydrat 1:500.000 zeigen diese Reaktion noch mit voller Deutlichkeit.[2]) Diese für Apomorphin spezifische blaue Farbenreaktion verbindet man zweckmäßig mit der augenblicklichen Reduktion von ammoniakalischer Silbernitratlösung durch Apomorphin in der Kälte.

Verdünnte Ferricyankaliumlösung oxydiert Apomorphinchlorhydrat zu einem in Benzol mit amethystvioletter Farbe löslichen Farbstoff, auf diese Weise sind noch 0,003 *mg* Apomorphin in 1 *cm*³ nachweisbar.[3]) A p o m o r p h i n h y d r o s u l f i t, $(C_{17}H_{17}NO_2)H_2S_2O_4$, $3H_2O$, aus einer konzentrierten Lösung von Apomorphinchlorhydrat in Methylalkohol und einer gesättigten, frisch bereiteten Lösung von Natriumhydrosulfit oder aus 2 *g* Apomorphinchlorhydrat in 60 *cm*³ Wasser und feinverteiltem, frischbereitetem Natriumhydrosulfit bei Luftabschluß und Kristallisation aus Methylalkohol. Läßt man eine Lösung von Apomorphinhydrosulfit mit einer Lösung von Apomorphinchlorhydrat unter Zusatz von etwas Azeton an der Luft stehen, so wird die Lösung allmählich grün; auf Zusatz von wenig Wasser scheidet sich ein blaugrüner, schwefelfreier Körper aus, der aus heißem Methylalkohol unter Zusatz von wenig Chlorwasserstoff in schwarzen, stark glänzenden, verwachsenen Kristallen der empirischen Zusammensetzung

---

[1]) *R. Pschorr*, Chem. Zentralbl. 1905 I. S. 702; 1906 I. S. 1067.

[2]) *L. Grimbert* und *A. Leclère*, Über eine außerordentlich empfindliche Reaktion des Apomorphins. Journ. Pharm. et Chim. [7.] T. **11**. p. 23 (1915).

[3]) *E. Winterstein*, Schweiz. Apoth.-Ztg. Bd. **57**. S. 133 (1919); Z.-Bl. **1919**. **I**. 849.

$(C_{17}H_{16}NO_2)HCl$

kristallisiert; löslich in heißem Methylalkohol und Wasser, schwer löslich in heißem Amylalkohol, unlöslich in Benzol, Chloroform, Azeton, Äther und Eisessig. Die wässerige Lösung färbt beim Ausschütteln Benzol amethystviolett, Chloroform intensiv violett; die gleiche Färbung des Benzol wird wie oben durch Oxydation von Apomorphin mit verdünntem Ferricyankalium erhalten.[1])

2-Nitroso-apomorphin und 2-Amino-apomorphin.

CH_3
N CH_2
H_2 H CH_2
$(H_2N)ON$—
OH OH

Die Umwandlung des Morphinsystems unter Wasserentziehung in das des Apomorphins war nur beim Morphin selbst und — mit sehr geringen Ausbeuten — beim Codein bekannt. Es wurden diesen beiden Fällen zwei neue hinzugefügt durch Überführung des 2-Nitroso- und 2-Aminomorphins in die entsprechenden Apomorphinderivate. Die Umwandlungsreaktion geht hier merklich leichter vor sich, wie beim Morphin.

Darstellung. 2 *g* Nitrosomorphinchlorhydrat werden mit 4 cm^3 30%iger Salzsäure $1^1/_4$ Stunden lang im Einschlußrohr auf 145° erhitzt. Nach dem Erkalten besteht der Rohrinhalt aus einer tiefgefärbten Flüssigkeit, in die ein hellbrauner Körper eingebettet ist, das Chlorhydrat des Nitrosoapomorphins. Durch Umkristallisieren aus heißem Wasser erhält man etwa 0,6 *g* reines Salz in Form feiner verfilzter gelbgrüner Nädelchen, die nach dem Trocknen Seidenglanz besitzen. Das Salz beginnt bei etwa 200° sich dunkler zu färben, wird schließlich schwarz, zeigt aber bei 300° noch keinen Schmelzpunkt. Es ist in kaltem Wasser schwer, in heißem aber recht leicht löslich.

Aus der fein verteilten Suspension des Chlorhydrats in Wasser wird durch festes Natriumbicarbonat die freie Base als blutrotes Pulver ausgeschieden, unlöslich in Wasser.

Zur Darstellung von Aminoapomorphin erhitzt man 3 *g* salzsaures Aminomorphin in 10 cm^3 30%iger Salzsäure $1^1/_2$ Stunden lang im Einschlußrohr auf 130°. Die zu Büscheln gruppierten feinen Nadeln werden auf gehärtetem Filter abgesaugt und mit wenig verdünnter Salz-

[1]) *E. Winterstein*, Schweiz. Apoth.-Ztg. Bd. 57. S. 133 (1919); Z.-Bl. 1919. I. 849.

säure, zum Schluß mit absolutem Alkohol gewaschen. Ausbeute 1,4 *g*. Das Salz ist in Wasser leicht, in Salzsäure schwer löslich. Durch Kristallisation aus verdünnter Salzsäure — man löst in Wasser und gibt in der Hitze konzentrierte Säure zu — wird es in verfilzten, voluminösen Nadeln erhalten. Der Schmelzpunkt liegt bei 260—265° nach vorheriger Dunkelfärbung.

Die freie Base, das Aminoapomorphin selbst, ist gegen Luftoxydation noch empfindlicher als das Apomorphin. Sie wurde nur in amorpher Form, als anfangs farblose, rasch sich verfärbende Masse erhalten. Sie fällt aus der Lösung des Salzes mit Bicarbonat als schneeweißer Niederschlag, der aber bald violett wird.

	Aussehen	Schmelzpunkt	Löslichkeit ziemlich leicht
2-Aminokodein	schöne Prismen	aus abs. Alkohol. umkrist bei 226°	in den meisten org. Lösung
2-Nitroso-apomorphin	aus abs. Alkohol feine rote Nädelchen	noch nicht bei 300°	
2-Amino-apomorphin	amorphe, anfangs farblose, sich verfärbende Masse		Äther

Abbau- und Konstitutionsbeweis. [1])

Läßt man auf Apomorphin Benzoylchlorid nach der Methode von *Schotten-Baumann* in alkalischer Lösung einwirken, so bildet sich eine Dibenzoylverbindung, aus der beim Verseifen Apomorphin regeneriert wird. Durch Einwirkung von Diazomethan auf Apomorphin wird je nach den Versuchsbedingungen ein Monomethyl- oder Dimethyl-Äther erhalten. Aus beiden Reaktionen geht hervor, daß im Apomorphin zwei freie Hydroxylgruppen enthalten sind; seine Formel läßt sich daher zunächst zergliedern in $C_{17}H_{15}(OH)_2N$.

Eine weitergehende Veränderung des Moleküls wird erzielt, wenn Benzoylchlorid in der Siedehitze auf Apomorphin einwirkt. In diesem Falle treten drei Benzoylgruppen in das Molekül ein. Diese Tribenzoylverbindung besitzt keine basischen Eigenschaften mehr, sie ist nicht mehr im Stande, mit Jodmethyl zu reagieren und Apomorphin läßt sich hieraus nicht wieder zurückbilden; es kommt ihr die Formel I zu, denn der dritte Säurerest kann nur als am Stickstoff haftend angenommen werden. Diese Anlagerung setzt bei der tertiären

[1]) *R. Pschorr*, Ber. d. Deutsch. chem. Ges. Bd. **35**. S. 4377 (1902); Bd. **40**. S. 1980 (1907).

Natur des Stickstoffs im Apomorphin voraus, daß bei der Einwirkung des Säurechlorids bzw. Anhydrids eine Sprengung des stickstoffhaltigen Ringes erfolgt. Bei der Oxydation der Tribenzoylverbindung entsteht ein Chinon, das sich durch o-Diamidobenzol in ein Azin überführen läßt. Damit war das Chinon als o-Chinon charakterisiert, und die Vermutung lag nahe, daß ein Phenanthrenderivat vorliege. Den Beweis für diese Annahme hat *Pschorr* erbracht, indem er das Apomorphin vollständig methylierte (mit Dimethylsulfat in wässerig-alkalischer Lösung). Durch Kochen mit Natronlauge entsteht daraus eine Methinbase II, die, von neuem methyliert, mit Natronlauge Trimethylamin und einen stickstofffreien Rest liefert, welcher sich als ein *3,4-Dimethoxy-8-vinyl-phenanthren* III erwies, da es, mit Zinkstaub destilliert, 8-Äthylphenanthren und, mit Kaliumpermanganat oxydiert, 3,4-Dimethoxy-8-phenanthrencarbonsäure liefert.

I. $O(C_6H_5CO)$ $O(C_6H_5CO)$ CH_3 H H $N—C—C$ H H C_6H_5CO

Tribenzoyl-Apomorphin

II. OCH_3 OCH_3 CH_3 H H $N—C—C$ H H CH_3

Apomorphimethindimethyläther

III. OCH_3 OCH_3 $H_2C:HC$

3. 4. Dimethoxyvinyl-phenanthren

Tribenzoyl-Apomorphin. Man löst 3 *g* Apomorphinchlorhydrat in 15 cm^3 Benzoylchlorid in der Wärme und erhält die Lösung darauf noch eine Stunde lang im Sieden. Mit Äther fällt daraus eine etwas bräunlich gefärbte Masse. Dieselbe wird kurze Zeit zur Zerstörung des überschüssigen Benzoylchlorids mit Alkohol ausgekocht und dann aus Chloroform umkristallisiert. Es scheiden sich dabei äußerst

feine Nadeln vom Schmelzpunkt 217—218° in einer Ausbeute von 80 bis 85% der Theorie ab. Die Verbindung ist optisch inaktiv und leicht in Chloroform, Aceton, Eisessig und Essigester, schwerer in Alkohl und Benzol löslich, unlöslich in Wasser, Äther und Ligroin.

Tribenzoyl-apomorphinchinon.[1]) Gibt man zu der auf zirka 90° erwärmten Lösung von 1,2 *g* Tribenzoyl-apomorphin in 12 *cm*³ Eisessig eine Lösung von 0,8 *g* Chromsäure in wenig Wasser und 2 *cm*³ Eisessig hinzu, so erwärmt sich die Masse von selbst zum Sieden, und die Farbe schlägt nach weiterem kurzen Kochen (zirka 1 Minute) in grün um. Durch Eingießen der Lösung in die zirka 7fache Menge Wasser wird das Chinon gefällt, welches leicht in Chloroform geht. Da die Flüssigkeitsschichten sich sehr langsam trennen, ist es nötig, die Suspension längere Zeit stehen zu lassen, und es empfiehlt sich dabei, die Lösung vor dem Tageslicht zu schützen, da an diesem das Chinon sich leicht verfärbt. Die durch Filtrieren durch ein Hartfilter klar erhaltene rotgelbe Chloroformlösung hinterläßt eine gleichgefärbte sirupöse Masse, die beim Anwärmen mit wenig Alkohol rasch kristallisiert (0,8 *g*). Die Substanz läßt sich am besten aus Essigester (zirka 1:25) umkristallisieren und wird nach Einengen dieser Lösung in flachen, schmalen Stäbchen von gelbroter Farbe erhalten, die bei 178 bis 179° schmelzen.

Methylierung des Apomorphins.[2]) Unter Einleiten von Wasserstoff werden in 120 *cm*³ Wasser 25 *g* Apomorphinchlorhydrat eingetragen und mit 48 *cm*³ konzentrierter Natronlauge gelöst. Nach Zugabe von 48 *cm*³ Dimethylsulfat erwärmt sich die Masse beim Umschütteln, und es entsteht eine klare, luftbeständige, braune Lösung, die zur Spaltung des gebildeten quaternären Salzes des Dimethyl-apomorphins mit 400 *cm*³ Wasser und 400 *cm*³ konzentrierter Natronlauge versetzt und eine Stunde am Rückflußkühler gekocht wird. Dabei scheidet sich der Apomorphinmethin-dimethyläther (II) als Öl ab, das durch Ausäthern isoliert, nach dem Verdampfen des Äthers in einer zur weiteren Verarbeitung genügend reinen Form zurückbleibt. Wird die 15%ige methylalkoholische Lösung des Dimethylapomorphins mit einem Überschuß an Jodmethyl versetzt, so erstarrt die Masse nach kurzer Zeit zu einem Kristallbrei des Jodmethylates. Man läßt noch einige Stunden stehen und kristallisiert alsdann das Produkt aus Wasser, Aceton oder Alkohol um. Das Dimethylapomorphimethin-jodmethylat, welches in Äther, Chloroform, Benzol, Ligroin unlöslich ist, kristallisiert in länglichen Tafeln, welche bei raschem Erhitzen bei 242—244° schmelzen.

3,4-Dimethoxy-8-vinyl-phenanthren (III). Zu einer warmen Lösung von 2 *g* Dimethyl-apomorphimethin-jodmethylat

---

[1]) *Pschorr* und *Spangenberg*, Ber. d. Deutsch. chem. Ges. Bd. **40**. S. 1196 (1907).
[2]) *Pschorr*, Ber. d. Deutsch. chem. Ges. Bd. **39**. S. 3124 (1906).

in 200 cm^3 Wasser setzt man rasch so viel 30%ige Kalilauge zu, daß die entstehende Trübung eben noch verschwindet, und kocht alsdann etwa 20 Minuten. Beim Sieden trübt sich die Lösung sofort, während Trimethylamin entweicht. Die abgekühlte, vom ausgeschiedenen Öl getrübte Lösung wird angesäuert und ausgeäthert. Der Rückstand der getrockneten, ätherischen Lösung erstarrt meist von selbst, sonst auf Zusatz von wenig Alkohol oder Eisessig zu rhombischen Tafeln, welche bei 80° schmelzen. Die Ausbeute an diesem Phenanthrenderivat beträgt 17—18 *g* aus 25 *g* Apomorphinchlorhydrat (80% der Theorie).

Aufspaltung des Apomorphins durch Bromcyan.[1]) Nach den bei hydrierten Isochinolin-Derivaten gesammelten Erfahrungen[2]) war mit ziemlicher Sicherheit zu erwarten, daß Apomorphin — im Gegensatz zum Morphin — durch Bromcyan nicht entmethyliert, sondern im Ring gespalten würde. Dies ist auch tatsächlich der Fall.

Wird Dibenzoyl-apomorphin — der Schutz der OH-Gruppen bei der Reaktion mit Bromcyan ist nötig — mit der gleichen Gewichtsmenge Bromcyan in wenig Chloroform $^3/_4$ Stunden auf dem Wasserbad erwärmt, die braun gefärbte Lösung verdunstet und der Rückstand mit Wasser verrieben, so wird er bald fest. Durch Umkristallisieren aus Alkohol, den man mit ganz wenig Wasser versetzt, erhält man ihn in Form eines völlig farblosen, feinen Kristallbreies vom Schmelzpunkt 157°. Die Ausbeute beträgt rund 50%. Der Verbindung kommt folgende Formel zu:

II.
CH
CH
$N\langle^{CN}_{CH_3}$
CH_2
CH_2
$C_7H_5O.O$
O
C_7H_5O

Pseudomorphin.

$C_{34}H_{36}N_2O_6$

Es dürfte sich nach Untersuchungen von *Bertrand* und *Meyer* von 2 Molekülen Morphin durch Austritt von je einem Atom H ableiten.[3]) Die beiden Morphinreste besitzen noch ihre Phenolgruppen und sind

[1]) *J. v. Braun* und *E. Aust*, Ber. d. Deutsch. chem. Ges. Bd. **50**. S. 43 (1917).

[2]) Vergl. *J. v. Braun*, Ber. d. Deutsch. chem. Ges. Bd. **49**. S. 2624 (1916).

[3]) *G. Bertrand* und *V. J. Meyer*, Compt. rend. d. l'Acad. des sciences. T. **148**. p. 1681; Chem. Zentralbl. **1909**. II. S. 455.

wahrscheinlich durch Kohlenstoff miteinander verbunden gemäß der Formel

$$NO_3\,H_{18}\,C_{17}\,.\,C_{17}\,H_{18}\,O_3\,N,$$

so daß hier ein Oxydationsprozeß vorliegen würde, wie er auch beim Übergang des Vanillins in Dehydrodivanillin, des Thymols in Dithymol, des Eugenols in Dehydrodieugenol vor sich geht. Schon in ammoniakalischer Lösung absorbiert das Morphin rasch Sauerstoff und liefert hierbei Pseudomorphin, so daß angenommen werden kann, daß dieses nicht im Opium präexistiert, sondern sich erst bei der Darstellung des Morphins bildet.

Bei der Trennung der Opiumalkaloide geht das Pseudomorphin in das Morphin- und Codeinhydrochlorid über. Versetzt man die alkoholische Lösung dieser Salze mit einem kleinen Überschuß von Ammoniak[1]), so fällt Morphin aus, während Pseudomorphin in Lösung bleibt. Die von Morphin abfiltrierte Lösung wird mit Salzsäure neutralisiert, von Alkohol befreit und mit großem Überschuß von Ammoniak versetzt. Der entstehende voluminöse Niederschlag besteht vorzugsweise aus Pseudomorphin. Man löst es zur Reinigung in Essigsäure und versetzt mit Ammoniak, bis die Lösung nur noch ganz schwach sauer reagiert. Hierbei wird nur das Pseudomorphin gefällt.

Es kristallisiert aus verdünnter Ammoniaklösung, in der es sich in der Wärme ziemlich leicht löst, in losen Kristallen, die 3 Moleküle Wasser enthalten, und zersetzt sich bei höherer Temperatur, ohne zu schmelzen.

Codein.

H_3CO.
CH_2
O CH CH
C C $N.CH_3$
CH_2 — CH_2
H
HO>C CH
CH_2

Das Codein, $C_{18}\,H_{21}\,NO_3$, ist, wie auf S. 467 hervorgehoben wurde, der Methyläther des Morphins, steht also demselben chemisch sehr nahe. Es ist ein steter Bestandteil des Opiums, und zwar findet es sich im Smyrnaer zu 0,2—0,3%, im bengalischen zu 0,5%, im besten persischen zu etwa 0,5—0,6%.

[1]) *M. Marchionneschi*, Über die Löslichkeit von Morphin in Äther. Boll. Chim. Farm. Vol. 46. p. 389 (1907).

Bei der Darstellung des Codeins aus Opium erhält man es nach dem Verfahren von *Robertson* und *Gregory*, wie auf S. 448 näher dargelegt wurde, gleichzeitig mit dem Morphin in Form von Chlorhydrat.[1]) Aus der wässerigen Lösung dieses Gemisches wird auf Zusatz von Ammoniak nur das Morphin gefällt, während Codein in Lösung bleibt. Aus dem Filtrat vom Morphin scheidet man das Codein mit Kalilauge ab. Zur Reinigung wird es noch einmal in Salzsäure gelöst, mit Wasser und Äther gewaschen und schließlich aus Äther umkristallisiert.

Zur Trennung von Morphin und Codein kann auch die Tatsache benutzt werden, daß in genügend verdünnten Lösungen Rhodankalium nur Codein, nicht aber Morphin fällt.[2])

L. Fouquet[3]) hat festgestellt, daß das Anisol zur Trennung beider Alkaloide sehr geeignet ist, da Morphin in kaltem Anisol unlöslich, Codein dagegen ziemlich leicht (7,8% bei 9°, 15,28% bei 16°) löslich ist. Beispielsweise wurden aus dem Gemenge von 1,044 *g* Morphin und 0,71 *g* Codein, welches mit 20 cm^3 Anisol bei 15° fein verrieben worden war (der Rückstand auf dem Filter wurde mit weiteren 10 cm^3 Anisol nachgewaschen), 0,702 *g* ungelöstes Morphin wiedergewonnen.

Die künstliche Darstellung des Codeins ist leicht verständlich, wenn man berücksichtigt, daß in ihm der Methyläther des Morphins vorliegt. Man kann demnach das Morphin durch verschiedene Methylierungsmittel in Codein überführen.

Diese Umwandlung ist zuerst *Grimaux*[4]) gelungen. Er erhielt Codein durch Behandlung des Morphins mit Jodmethyl in Gegenwart von Alkali:

$$C_{17}H_{17}NO(OH)_2 + CH_3J + KOH = KJ + H_2O + C_{17}H_{17}NO(OH)(OCH_3).$$

Nach dieser Methode werden gleiche Moleküle Morphin, Natriummethylat und Methyljodid in methylalkoholischer Lösung auf 60° erhitzt. Nach Abdestillisieren des Alkohols wird das Reaktionsprodukt mit Äther ausgezogen.

An Stelle von Jodmethyl können auch andere Methylierungsmittel Verwendung finden. So wird bei der technischen Gewinnung des künstlichen Codeins nach *Knoll* das Morphin in alkoholischer Lösung mit Kaliumhydroxyd und der berechneten Menge Kaliummethylsulfat einige Zeit rückfließend gekocht. Nach dem Abdestillieren des Alkohols fügt man zur Reaktionsmasse Wasser, fällt das unveränderte Morphin mit Ammoniak aus und entzieht der Lösung das Codein mit Benzol.

---

[1]) *Gregory*, Ann. d. Chem. Bd. **26**. S. 44.

[2]) *Plugge*, Über eine neue Trennungsmethode der Opiumalkaloide. Rec. trav. chim. T. **6**. p. 157 (1887).

[3]) *L. Fouquet*, Über ein Lösungsmittel zur Trennung von Kodein und Morphin. J. Pharm. Chim, [6.] T. **5**. p. 49 (1897).

[4]) *Grimaux*, Über die Umwandlung des Morphins in Kodein und in homologen Basen. Compt. rend. T. **92**. p. 1140, 1228 (1881); T. **93**. p. 67, 217, 591 (1882).

Auch das Diazomethan kann zur Methylierung des Morphins dienen. Dabei wird zweckmäßig die Erzeugung des Diazomethans und die Methylierung des Morphins zu einer Operation vereinigt, indem man in ein durch Zusatz der berechneten Menge Nitrosomethylurethan zu einer Lösung von Morphin erhaltenes Gemisch langsam die Lösung einer Base, z. B. eine alkoholische oder wässerige Kalilösung, einlaufen läßt. Hierbei tritt das durch Einwirkung der Base auf das Nitrosomethylurethan frei werdende Diazomethan in statu nascendi mit dem Morphin in Reaktion.[1]) Da das giftige und leicht zersetzliche Nitrosomethylurethan für das Arbeiten im großen wenig geeignet ist, sind an seiner Stelle für die Darstellung von Codein aus Morphin die leicht zugänglichen und sehr beständigen Nitrosoverbindungen der Monoalkyl- und Dialkylharnstoffe in Vorschlag gebracht worden.[2]) Das Verfahren zur Veresterung besteht darin, daß man auf Morphin die Nitrosomethylharnstoffe in Gegenwart von Basen (Alkali- oder Erdalkalihydroxyde, Ammoniak oder organische Basen) einwirken läßt.

Das Codein scheidet sich aus seiner Lösung in wasserfreiem Äther oder heißem Benzol in kleinen wasserfreien, stark glänzenden Kristallen ab, welche bei 153° schmelzen. Aus Wasser und wasserhaltigem Äther kristallisiert es mit einem Molekül Kristallwasser.

Wie das Morphin wirkt Codein narkotisierend. Es ruft in kleinen Dosen einen narkotischen Zustand hervor, aber viel kürzer und viel weniger tief als Morphin; nach großen Dosen ist dieser Zustand kaum noch wahrzunehmen, weil die tetanische Wirkung in den Vordergrund tritt.[3]) Gleichartig wirken Äthylmorphin (Dionin), Amyl- und Benzylmorphin (Peronin).

Das Hydrochlorid des Codeins $C_{18}H_{21}NO_3 . HCl + 2H_2O$ kristallisiert in kurzen Nadeln, die sich in 20 Teilen Wasser lösen.

Im Gegensatz zu Morphin läßt sich Codein direkt chlorieren, bromieren und nitrieren, den so entstehenden Verbindungen kommt aber keine besondere Bedeutung zu.

Der Abbau des Codeins ist bereits im Zusammenhang mit Morphin im Vorhergehenden besprochen worden.

N-Demethylcodein[4]), $C_{17}H_{18}O_3NH$.

Nach Beobachtungen von *O. Diels* und *P. Fritsche*, sowie *O. Diels* und *M. Paquin* vereinigen sich die intensiv gefärbten Azodicarbonsäureester mit Aminen aller Art zu charakteristischen, meist kristallinischen,

---

[1]) Farbenfabriken vorm. Friedr. Bayer u. Co., Elberfeld. D. R. P. 95.644; Verfahren zur Darstellung von Kodein. Chem. Zentralbl. Jg. **1898**. I. S. 812.

[2]) D. R. P. 189.843; Verfahren zur Darstellung von Alkyläthern der aromatischen Reihe. Chem. Zentralbl. Jg. **1907**. II. S. 2005.

[3]) *Stockmann* und *Dott*, Brit. med. Journ. **1890**. II. p. 189.

[4]) *O. Diels* und *Ernst Fischer*, Ber. d. Deutsch. chem. Ges. Bd. **47**. S. 2043 (1914); man vgl. Ber. **44**. S. 3021 (1911); Bd. **46**. S. 2008 (1913).

farblosen Additionsprodukten. So tritt z. B. der Azodicarbonsäure-diäthylester $(:N . CO_2 C_2 H_5)_2$ mit Dimethylamin zu einer schön kristallisierenden Verbindung zusammen.

Sie erleidet beim Erwärmen mit verdünnten Säuren eine Spaltung in Hydrazoester, Formaldehyd und Monomethylamin:

$$\begin{matrix} C_2H_5O_2C.N.NH.CO_2C_2H_5 - \\ CH_2.NH.CH_3 \end{matrix} + H_2O = \begin{matrix} NH.CO_2C_2H_5 \\ | \\ NH.CO_2C_2H_5 \end{matrix} + CH_2O + NH_2.CH_3$$

und in ganz analoger Weise lassen sich auch die anderen Azoester-Additionsprodukte spalten. Hierdurch ist ein neuer Weg zur Entalkylierung von Aminen und damit zu einem milden Abbau von am Stickstoff alkylierten Alkaloiden vorgezeichnet, der, wie es scheint, allgemein gangbar ist.

So konnte bis jetzt festgestellt werden, daß beim Methylpiperidin, Atropin, Morphin und Codein die erwähnten Reaktionen stattfinden, und *O. Diels* und *E. Fischer* berichten über die beim Codein erhaltenen Resultate.

Azoester wird von diesem Alkaloid in methyl-alkoholischer oder Acetonlösung leicht aufgenommen, und auch in diesem komplizierten Falle wird zunächst ein Additionsprodukt gebildet.

Beim Erwärmen mit verdünnter Salzsäure wird unter Abspaltung von Formaldehyd und Hydrazoester ein schön kristallisierendes Hydrochlorat gebildet, das leicht in die entsprechende Base verwandelt werden kann. Diese unterscheidet sich vom Codein durch den Verlust der in letzterem vorhandenen, an Stickstoff gebundenen Methylgruppe:

$$C_{17}H_{18}O_3N.CH_3 \longrightarrow C_{17}H_{18}O_3NH$$

und kann daher als N-Demethylo-codein bezeichnet werden.

Zu einer Lösung von 10 *g* Codein in 30 cm^3 Methylalkohol werden 10 cm^3 Azo-dicarbonsäure-diäthyl-ester[1]) tropfenweise und unter Ver-

[1]) Der Azo-dicarbonsäure-diäthylester $[:N.CO_2C_2H_5]_2$ wird nach der Methode von *Curtius* und *Heidenreich* (Journ. prakt. Chem. [2.] Bd. **52**. S. 476 (1895)) dargestellt. Man geht aus vom Hydrazi-dicarbonsäure-diäthylester, der durch Einwirkung von Chlorkohlensäureester auf Hydrazinhydrat nach der Gleichung

$$2\,ClCO_2C_2H_5 + 3\,N_2H_4.H_2O = (NHCO_2C_2H_5)_2 + 2\,N_2H_4.HCl + 3\,H_2O$$

entsteht. Die Körper wirken sehr energisch aufeinander ein; man läßt daher die Reaktion in alkoholischer Lösung vor sich gehen. Beim Verdünnen mit Wasser scheidet sich der schwerlösliche, leicht kristallisierende, farblose Hydrazicarbonester fast in berechneter Menge ab. Der Ester wird durch Umkristallisieren aus siedendem Wasser oder Alkohol gereinigt, bildet farblose Prismen, welche bei 130° schmelzen und gegen 250° unter Zersetzung destillieren. Zur Überführung in den Azo-dicarbonsäure-diäthylester löst man den Hydrazicarbonester in konzentrierter Salpetersäure in der Kälte auf, fügt der Lösung an rauchender Salpetersäure $^1/_5$ Volumen der zum Lösen nötigen Menge konzentrierter Salpetersäure zu und läßt unter Wasserkühlung einige Stunden stehen. Die anfangs farblose Flüssigkeit färbt sich gelb, wird trübe und scheidet all-

meidung eines zu stürmischen Reaktionsverlaufes hinzugefügt. Nach Beendigung der Reaktion wird der Methylalkohol bei gelinder Wärme im Vakuum abdestilliert und die Badtemperatur so lange bei etwa 40° gehalten, bis der zurückbleibende Sirup zu einer hellgelben, spröden Masse eingetrocknet ist, die man in 40 cm^3 1/1-n-Salzsäure löst und auf dem Wasserbade erhitzt. Nach kurzer Zeit tritt starke Formaldehydentwicklung ein, und man muß das Erwärmen so lange fortsetzen, bis diese aufhört. Beim Abkühlen erstarrt die rotbraune Lösung zu einem dicken Kristallbrei von N-Demethylo-codein-chlorhydrat, der abgesaugt, mit wenig eiskaltem Wasser nachgewaschen und aus 50%igem Alkohol umkristallisiert wird. Die Ausbeute an der so gereinigten Verbindung beträgt 4 *g*. Zur Überführung in N-Demethylo-codein werden 10 *g* des reinen Chlorhydrats in einer Stöpselflasche mit 50 cm^3 konzentriertem, wässerigem Ammoniak 12 Stunden auf der Maschine geschüttelt. Die weiße Kristallmasse wird dann abgesaugt, mit wenig eiskaltem Wasser gewaschen und aus siedendem Aceton umkristallisiert. Die Ausbeute an reiner Base beträgt 4 *g*.

	Aussehen	Schmelzpunkt	Löslichkeit			
			sehr schwer	schwer	leicht	sehr leicht
N-Demethylo-codein-Chlorhydrat	feine, verfilzte Nadeln aus 50%igem Alkohol	Zers. beim Erhitzen gegen 314°, ohne vorher zu schmelzen	Aceton	kaltes Wasser	heiß. Wasser	Äthyl- und Methyl-Alkohol
N-Demethylo-codein	kleine, flache, sechseckige Blättchen aus Aceton	185°	—	Wasser, Äther	Aceton	warmer Methyl- und Äthyl-Alkohol

Oxydationsprodukte des Codeins.

Das Morphin ist als Phenol gegen Oxydationsmittel außerordentlich empfindlich und liefert Oxydationsprodukte, die zu weiteren Untersuchungen wenig einladen. Günstiger liegen die Verhältnisse bei dem Methyläther des Morphins, dem Codein. Das wichtigste Oxydationsprodukt des Codeins ist das Codeinon.

1. Codeinon[1]) bildet sich bei der Oxydation des Codeins mit Kaliumpermanganat in Acetonlösung oder mit Chromsäure in schwefel-

---

mählich die berechnete Menge des Azoesters als orangegelbes unlösliches Öl ab. Dasselbe wird mit Äther aufgenommen, mit Soda und Wasser gewaschen, über Chlorkalzium getrocknet und im Vakuum fraktioniert. Der Azo-dicarbonsäure-diäthylester geht unter 13 *mm* Druck bei 106° als orangegelbes Öl über. Ausbeute etwa 80%.

[1]) *Ach* und *Knorr*, Ber. d. Deutsch. chem. Ges. Bd. **36**. S. 3067 (1903).

saurer Lösung, wenn man die Oxydation ohne Kühlung sich abspielen läßt nach der Gleichung:

$$C_{18}H_{21}NO_3 + O = C_{18}H_{19}NO_3 + H_2O.$$

Es steht zum Codein in dem Verhältnis von Keton zu Alkohol, liefert mit Hydroxylamin ein Oxim und läßt sich durch Reduktion in Codein zurückverwandeln.

32 *g* Codein werden in 200 cm^3 Wasser und 40 *g* Schwefelsäure unter Kühlung gelöst. In diese Lösung werden 20 *g* Kaliumdichromat auf einmal eingetragen. Die Temperatur steigt bis auf etwa 50°, wobei das zuerst gebildete Codeinchromat wieder in Lösung geht. Sobald völlige Lösung eingetreten ist, wird mit Eis gekühlt, mit Soda fast neutralisiert und schließlich mit Natronlauge bis zur Lösung des ausgefallenen Chromhydroxyds versetzt. Durch Ausschütteln mit $1^1/_2$ *l* Äther wird das Codeinon der alkalischen Flüssigkeit entzogen. Der Äther hinterläßt das Codeinon, das durch mehrmaliges Umkristallisieren aus Essigester vom beigemengten Codein befreit werden kann. Das durch Umkristallisieren aus Essigester gereinigte Codeinon stellt gut ausgebildete, farblose Prismen vom Schmelzpunkt 185—186° dar, die sich am Licht oberflächlich charakteristisch rosenrot färben. Es ist ziemlich löslich in Methylalkohol, Benzol und Chloroform, schwerer in Alkohol und Essigester und noch schwerer in Äther und Ligroin. Das Pikrat des Codeinons fällt als bald erstarrendes Öl aus und kristallisiert aus verdünntem Alkohol in schimmernden Blättchen vom Zersetzungspunkt zirka 205°.

Das Codeinon äußert eine sehr eigentümliche physiologische Wirkung, wenn es mit der Haut in Berührung kommt. Es verursacht starke Anschwellung und Rötung, namentlich des Gesichtes, seltener der Hände, wodurch das Arbeiten mit der Substanz recht zur Plage wird.

Oxim des Codeinons. Versetzt man das salzsaure Salz des Codeinons in wässeriger Lösung mit überschüssigem, salzsaurem Hydroxylamin und fügt zu dem Gemisch nach einiger Zeit überschüssige Soda hinzu, so scheidet sich das Oxim des Codeinons kristallisiert ab. Aus Alkohol kristallisiert es in rechteckigen Blättchen mit 1 Molekül Kristallalkohol; sie schmelzen, rasch erhitzt, bei 212° unter Bräunung.

Abbau des Codeinons zum 3-Methoxy-4,6-diacetoxyphenanthren.[1])

Codeinonjodmethylat wird beim Erhitzen mit Alkohol auf 150 bis 160° aufgespalten. Die Hauptprodukte der Zerlegung sind Dimethylamino-äthyläther und 3-Methoxy-4,6-dioxyphenanthren. Zur Isolierung der Spaltungsprodukte dient folgendes Verfahren: Nach dem Ansäuern und Verdünnen des Rohrinhaltes mit Wasser wird der Phenanthren-

[1]) *Knorr*, Ber. d. Deutsch. chem. Ges. Bd. 37. S. 3501 (1904).

körper mit Äther ausgezogen und in das Acetylderivat verwandelt. Das erhaltene 3-Methoxy-4,6-acetyldioxy-phenanthren schmilzt bei 161°. Aus der vom Phenanthrenkörper befreiten Mutterlauge wird nach Übersättigen mit Alkali das basische Spaltungsprodukt übergetrieben. Es geht mit den ersten 100 cm^3 Wasser über und erweist sich als identisch mit dem aus Methylmorphimethin durch Erhitzen mit Natriumäthylat gewonnenen Dimethylaminoäthyläther.

2. Oxycodein.[1]) Die Base läßt sich nach folgender Methode gewinnen. 95 *g* Codein werden in 1000 cm^3 Wasser und 500 *g* Schwefelsäure gelöst. In die auf 0° abgekühlte Lösung werden unter lebhaftem Umrühren 25 *g* Chromsäure in 100 cm^3 Wasser im Laufe einer Stunde zugetropft. Die Temperatur der Lösung soll dabei nicht über 10° steigen. Sobald sich in der Lösung Chromsäure nicht mehr nachweisen läßt, wird mit Soda fast neutralisiert, das ausgeschiedene Sulfat abfiltriert, die Lösung im Scheidetrichter mit Natronlauge übersättigt und mit $1^1/_2$ *l* Chloroform ausgeschüttelt. Das Chloroform hinterläßt beim Abdunsten ein bald kristallinisch erstarrendes Öl. Die Kristallmasse wird am besten zunächst durch Auskochen mit Aceton und dann durch Umkristalisieren aus Benzol oder Essigester gereinigt. Das Diacetylderivat entsteht leicht beim Kochen der Base mit Essigsäureanhydrid und kristallisiert aus Alkohol in glänzenden Prismen vom Schmelzpunkt 160—161°.

3. Codein-oxyd. *M. Freund*[2]) und *Speyer* haben durch Einwirkung von Wasserstoffsuperoxyd auf Codein ein zur Klasse der Aminoxyde gehörendes Codeinoxyd von der Formel

$$C_{18}H_{21}NO_4 = {CH_3O \atop HO}\!\!>C_{16}H_{14}O\!\!>N\!\!<\!{CH_3 \atop O}$$

erhalten. 20 *g* fein gepulvertes Codein werden mit der gleichen Menge 30%iger Wasserstoffsuperoxydlösung auf dem Wasserbade erwärmt, wobei unter starkem Aufschäumen nach einiger Zeit Lösung eintritt. Beim Erkalten entsteht ein dicker Kristallbrei, der, abgesaugt und aus wenig Wasser umkristallisiert, rechtwinklige Tafeln vom Schmelzpunkt 230—231° ergibt. Die Ausbeute ist nahezu quantitativ.

Von Interesse ist das physiologische Verhalten, da sich die Verbindung ebenso wie Morphin- und Thebainoxyd nahezu unwirksam erweist. Die Base, mit wenig Salzsäure zu 5%iger Lösung gelöst, ist lokal wie resorptiv ohne ausgesprochene Wirkung, 0,05 *g* beim Frosch, 0,1 *g* beim Kaninchen sind unwirksam. Es tritt keine Atmungsverlangsamung ein, kein Schlaf, keine Betäubung (auch keine Steigerung der Reflexerregbarkeit, welche bei Codein bei gewissen Tierarten beobachtet wird).

---

[1]) *Ach* und *Knorr*, Ber. d. Deutsch. chem. Ges. Bd. **36**. S. 3068 (1903).

[2]) Ber. d. Deutsch. chem. Ges. Bd. **43**. S. 3314 (1910).

Bimolekulares Codein-oxyd $C_{36}H_{44}N_2O_9 + 7H_2O$ haben *Moßler*[1]) und *Tschebull* beschrieben. 10 *g* gepulvertes Codein werden am Wasserbad in einer Mischung von 50 *cm*³ 3%igem Wasserstoffsuperoxyd und 50 *cm*³ Wasser gelöst. Zu langes Erhitzen führt zur Verharzung. Die im Vakuum abgeschiedenen Kristalle werden aus Wasser bis zum Verschwinden der Wasserstoffsuperoxyd-Reaktion umkristallisiert. Die Kristalle sind langgestreckte, rechtwinkelige Tafeln und schmelzen lufttrocken bei 200—202° unter Aufblähen, wobei schon bei 190° Bräunung beginnt.

Codein-oxyd-Chlorhydrat, $C_{18}H_{21}NO_4$, $HCl + H_2O$.

Durch die Überführung in das Salz geht das bimolekulare Codein-oxyd, $C_{36}H_{44}N_2O_9$, in das monomolekulare Chlorhydrat, $C_{18}H_{21}NO_4$, HCl, über, wie sich aus der Molekulargewichtsbestimmung der durch Natriumcarbonat erhaltenen freien Base und der Reduktion zu Codein ergibt. Die spezifische Drehung für Codeinoxydchlorhydrat $+ H_2O$ in Wasser, in welchem es 1:9,5 löslich ist, beträgt —105,8° (für Codeinchlorhydrat $+ 2H_2O$ ($c = 2$) —108,2°), $c = 2,05$, $l = 1\,dm$, $t^0 = 20°$, α —2,17°, $[\alpha]_D = -105,8°$.

Die leichte Überführbarkeit des bimolekularen Codeinoxyds in den monomolekularen Zustand durch Einwirkung von Säure, wobei aus dem Codeinoxyd-chlorhydrat unverändertes Codein zurückerhalten werden kann, schließt eine Verknüpfung im bimolekularen Körper durch Kohlenstoffbildung aus, vielmehr wird man in dem bei der Aminoxydbildung beteiligten Sauerstoffe das 2 Moleküle zu einem bimolekularen Körper vereinigende Glied suchen müssen.

M. Freund[2]) und *E. Speyer* haben bei der Einwirkung von Schwefelsäure auf die Lösung von Codeinoxyd in Essigsäureanhydrid zwei isomere Verbindungen von der Zusammensetzung $C_{18}H_{20}O_7NS$ erhalten, die sie als α-Codeinoxyd-sulfosäure und Codeinoxyd-sulfosäure bezeichnen. Beide Verbindungen wurden von ihnen näher untersucht.

Wenn man das Codeinoxyd in Essigsäureanhydrid gelöst, mit Schwefelsäure behandelt, so tritt es mit dieser in Reaktion. Je nach der Art der Aufarbeitung des Reaktionsproduktes lassen sich zwei isomere Verbindungen von der Zusammensetzung

$$C_{18}H_{20}O_7NS$$

isolieren, die beide sauren Charakter aufweisen und sich von dem Codeinoxyd durch Ersatz eines Wasserstoffatoms gegen die Sulfogruppe herleiten. Die eine von diesen Verbindungen, welche als α-Codeinoxydsulfosäure bezeichnet werden soll, läßt sich leicht in die andere — Codeinoxyd-sulfosäure benannte — überführen. Für die letzte dürfte Formel I, für die α-Verbindung Formel II in Betracht zu ziehen sein:

---

[1]) *M. Freund* und *E. Speyer*, Ber. d. Deutsch. chem. Ges. Bd. **44**. S. 2339 (1911).
[2]) *Moßler* und *Tschebull*, Ber. d. Deutsch. chem. Ges. Bd. **44**. S. 105 (1911).

$$[C_{18}H_{21}O_3] \equiv N = O \longleftarrow [C_{18}H_{21}O_3] \equiv N$$

Codeinoxyd Codein

$$[C_{18}H_{20}O_3]\begin{smallmatrix} SO_2 \\ N \end{smallmatrix} \begin{smallmatrix} O \\ OH \end{smallmatrix} \text{ (II)} \longrightarrow [C_{18}H_{20}O_3]\begin{smallmatrix} SO_3H \\ N=O \end{smallmatrix} \text{ (I)}$$

α-Codeinoxydsulfosäure Codeinoxydsulfosäure

Mit Reduktionsmitteln, wie schweflige Säure, behandelt, liefern beide Isomere dieselbe Verbindung, welche um ein Sauerstoffatom ärmer und als Codein-sulfosäure (III) anzusprechen ist. Über die Stellung der Sulfogruppe hat sich ein Anhalt dadurch gewinnen lassen, daß es gelang, sie durch Behandlung des Körpers mit Salpetersäure glatt durch die Nitrogruppe zu ersetzen. Hierbei entstand das von *Anderson* beschriebene Nitrocodein (IV), woraus zu schließen ist, daß die Substituenten in der Codeinsulfosäure und im Nitrocodein dieselbe Stellung einnehmen.

$$[C_{18}H_{20}O_3]\begin{smallmatrix} SO_3H \\ N \end{smallmatrix} \text{ (III)} \longrightarrow [C_{18}H_{20}O_3]\begin{smallmatrix} NO_2 \\ N \end{smallmatrix} \text{ (IV)}$$

Sowohl die Codeinsulfosäure wie auch die Codeinoxydsulfosäure liefern beim Überhitzen mit Wasser wieder Codein, ein Beweis dafür, daß bei der Sulfurierung des Codeinoxydes bei Gegenwart von Essigsäureanhydrid und auch bei der Nitrierung des Codeins außer der Substitution sonst keinerlei Veränderung des Alkaloidkomplexes eintritt. Dagegen scheint es, als ob weitergehende Umwandlungen erfolgen, wenn man die Codeinoxydsulfosäure oder die Codeinsulfosäure in kalter, konzentrierter Schwefelsäure löst.

Codeinoxyd-sulfosäure. 50 *g* reines, bei 110° getrocknetes Codeinoxyd wird portionsweise in ein erkaltetes Gemisch von 250 *cm*³ Essigsäureanhydrid und 25 *cm*³ konzentrierter Schwefelsäure eingetragen. Unter Erwärmung und Aufschäumen tritt Lösung ein. Die rotbraun gefärbte Flüssigkeit wird mit der 3—4fachen Menge Alkohol, der portionsweise zugegeben wird, zersetzt und zirka 2—3 Stunden auf dem Wasserbade digeriert. Schon nach kurzer Zeit tritt eine reichliche Abscheidung von Kristallen ein, deren Menge sich im Laufe der Digestion beträchtlich vermehrt. Das ausgeschiedene Kristallpulver wird filtriert, mit Wasser und dann mit Alkohol und Äther gewaschen. Ausbeute 50 *g*.

Die so gewonnene Codeinoxydsulfosäure besteht aus kleinen, anscheinend dem hexagonalen System angehörigen Kristallen. Ihr Zersetzungspunkt liegt bei 272°. In den gebräuchlichen Lösungsmitteln ist sie praktisch unlöslich. Zu ihrer Reinigung wird sie in verdünnter Na-

tronlauge gelöst und mit Säure ausgefällt. Die Codeinoxydsulfosäure reduziert in der Hitze *Fehling*sche Lösung. In alkoholischer Suspension gibt die Oxydsulfosäure auf Zusatz von Kalilauge ein kristallisiertes Kaliumsalz, welches in Wasser leicht löslich ist.

Codein-sulfosäure. 25 *g* reine Codeinoxydsulfosäure werden mit wässeriger, schwefliger Säure auf dem Wasserbade bis zur völligen Lösung digeriert. Aus der durch Eindampfen konzentrierten Flüssigkeit scheiden sich Kristalle aus, welche abgesaugt und aus Wasser umkristallisiert werden. Die Substanz ist dimorph. Neben kleinen, gut ausgebildeten, prismatischen Kristallen bilden sich seidenartige Nadeln. Es gelingt, die Nadeln in die prismatischen Kristalle und umgekehrt die Prismen in die Nadeln zu verwandeln. Kühlt man die heiße, wässerige Lösung auf 0° ab und läßt die Codeinsulfosäure ohne anzureiben langsam kristallisieren, so erhält man einheitlich ausgebildete Prismen.

In besserer Ausbeute wird die Codeinsulfosäure erhalten, wenn 2 *g* Oxysulfosäure, in 5 cm^3 10%iger Natronlauge gelöst, mit 2 *g* Natriumhydrosulfit versetzt werden, wobei nach kurzer Digestion unter Aufschäumen Reaktion eintritt. Nach dem Erkalten wird die klare Lösung angesäuert, wobei die Codeinsulfosäure sich kristallinisch abscheidet. Ihr Zersetzungspunkt liegt oberhalb 300°.

Einwirkung von Salpetersäure auf Codein-sulfosäure.

Die Codeinsulfosäure löst sich in kalter Salpetersäure vom spezifischen Gewicht 1,3 auf. Versetzt man die Lösung mit überschüssigem Ammoniak, so fällt Nitro-codein aus, das sich in allen Eigenschaften, wie Schmelzpunkt (217°), Kristallform und Löslichkeit, als identisch mit dem von *Anderson* hergestellten Nitrocodein erwies.

Physiologische Prüfung der Codein-sulfosäure.

Nach den Versuchen von *Heintz* besitzt die Verbindung keinerlei Wirkung auf das Atemzentrum, da selbst bei intravenöser Injektion von 0,01, 0,05 und 0,1 *g* absolut keine Verlangsamung der Atmung zu konstatieren war. Codeinsulfosäure ist somit — wie viele andere Sulfosäuren — ohne jede pyhsiologische Wirkung, insbesondere ohne Nervenwirkung.

Die isomeren Codeine und deren Abbau.

Sowohl Morphin als auch Codein kennt man in vier isomeren Formen, und zwar sind immer je zwei Isomere als Stereoisomere zu betrachten, während sich die beiden so entstehenden Paare von Isomeren durch verschiedene Struktur, und zwar durch verschiedene Stellung der alkoholischen Hydroxylgruppe im Molekül von einander unterscheiden. Die genetischen Beziehungen und wichtigsten Eigenschaften der Basen gehen aus den nachfolgenden von *Knorr* und *Hörlein* mitgeteilten Zusammenstellungen hervor.

Tabelle I.
Genetische Beziehungen zwischen den isomeren Morphinen und Codeinen.

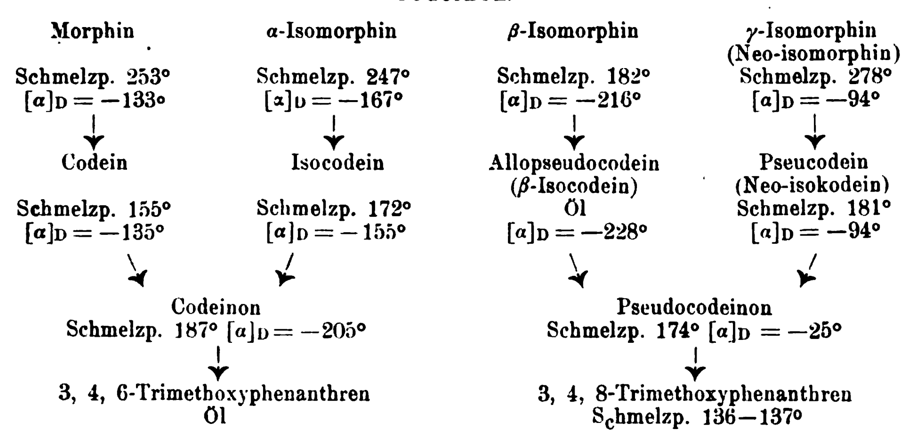
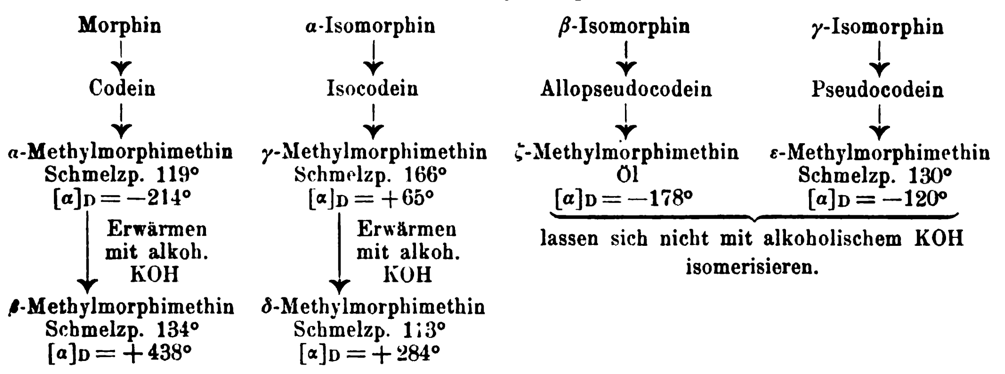


Tabelle II.
Genetische Beziehungen zwischen den isomeren Morphinen bzw. Codeinen und Methylmorphimethinen.



Mit Rücksicht auf die Rolle, welche sie bei Abbau und Konstitutionsaufklärung von Morphin und Codein gespielt haben, kommt die größere Bedeutung den isomeren Codeinen zu, die deshalb auch hier in den Vordergrund treten sollen.

Die Umwandlung des Codeins in seine Isomeren kann auf verschiedene Arten erfolgen.[1]) Beispielsweise durch Ersatz der alkoholischen Hydroxylgruppe durch Halogen und Hydrolyse des so erhaltenen Chlorocodids und Bromocodids, oder auch mitunter direkt bei Einwirkung verdünnter Mineralsäuren. Das gewöhnliche α-Chlorocodid liefert beim Verseifen hauptsächlich Pseudocodein; aus β-Chlorocodid, dem räumlichen Isomeren der α-Verbindung, gewinnt man dagegen durch Hydro-

[1]) *Knorr* und Mitarbeiter, Ber. d. Deutsch. chem. Ges. Bd. **40**. S. 2032, 4281, 4883 (1907).

lyse im wesentlichen ein Gemenge von Isocodein und Allopseudocodein. Auch durch Einwirkung von verdünnter Schwefelsäure läßt sich Codein in Pseudocodein überführen.

Codein —— $\xrightarrow{PBr_3}$ Bromocodid $\xrightarrow{\text{Essigsäure}}$ Isocodein

Codein —— $\xrightarrow[PCl_3]{}$ Chlorocodid $\xrightarrow[\text{Essigsäure}]{}$ Pseudocodein

Pseudocodein.

Darstellung des Pseudocodeins.[1]) Zur Darstellung des Pseudocodeins erweist sich von den verschiedenen vorstehend angedeuteten Methoden die Hydrolyse des α-Chlorocodids als die zweckmäßigste. Das α-Chlorocodid wird nach *Vongerichten*[2]) durch Einwirkung von Phosphoroxychlorid auf Codein erhalten. Je 100 *g* α-Chlorocodid werden mit 500 cm^3 heißem Wasser übergossen und durch Zutropfen von Eisessig zur Lösung gebracht. Nach dreistündigem Kochen der Lösung am Rückflußkühler erweist sich die Hydrolyse als beendet, da die aus einer Probe abgeschiedene Base vollkommen halogenfrei ist. Es wird nun die saure Lösung im Vakuum zum Sirup eingedampft, der Rückstand mit absolutem Alkohol digeriert und von dem abgeschiedenen Pseudocodein-chlorhydrat nach einiger Zeit abgesaugt. Die Reinigung des Salzes erfolgt durch Umkristallisieren aus verdünntem Alkohol. Die aus dem gereinigten Salz mit Ammoniak abgeschiedene Base zeigt, aus verdünntem Alkohol umkristallisiert, den Schmelzpunkt 180—181°. Die Ausbeute an reinem Pseudocodein beträgt durchschnittlich $^1/_3$ vom Gewichte des angewandten α-Chlorocodids. In der alkoholischen Mutterlauge des Pseudocodein-chlorhydrates finden sich außer schwer zu reinigenden Phenolbasen noch zwei weitere Codeinisomere, das Isocodein und Allopseudocodein. Durch die Oxydation des Pseudocodeins zu einem Keton, dem Pseudocodeinon, ist der Nachweis erbracht, daß das alkoholische Hydroxyl des Pseudocodeins sekundären Charakter zeigt. Auch durch die Bildung des Carbanilidsäureesters und der Benzoylverbindung des Pseudocodeins ist die Anwesenheit eines alkoholischen Hydroxyls in dieser Base sichergestellt. — Benzoylpseudocodein. 3 *g* bei 100° getrocknetes fein gepulvertes Pseudocodein werden mit 15 cm^3 Benzoylchlorid übergossen. Unter schwacher Erwärmung löst sich die Base auf, und nach einigen Stunden kristallisiert das Chlorhydrat $C_{25}H_{25}NO_4 . HCl$ aus (5 *g*). Es wird abgesaugt, mit Äther ausgewaschen und aus Wasser umkristallisiert. Man erhält es so in weißen Nädelchen vom unscharfen Schmelzpunkt 174 bis 184°. — Carbanilidsäureester des Pseudocodeins. 5 *g* getrocknetes Pseudocodein werden in 105 cm^3 thiophenfreiem Benzol

[1]) *Knorr, Busler* und *Hörlein,* Ann. d. Chem. Bd. **368**. S. 309 (1909).
[2]) *Vongerichten,* Ann. d. Chem. Bd. **210**. S. 107 (1881).

gelöst und 1,2 *cm*³ Phenylisocyanat zugegeben. Nach einem Tage scheiden sich 0,3 *g* unverändertes Pseudocodein vom Schmelzpunkt 178° aus. Auf Zusatz von Ligroin zur filtrierten benzolischen Lösung fällt ein Öl aus, von dem die überstehende Mutterlauge durch Abgießen entfernt wird. Durch Zusatz von Salzsäure erhält man das Chlorhydrat des Urethans $C_{25} H_{26} O_4 N_2 . HCl$, das aus heißem Alkohol in sternförmig aggregierten Prismen kristallisiert und bei 73—74° unter Schäumen schmilzt.

Pseudocodeinon $C_{18} H_{19} NO_3$.

Man oxydiert je 100 *g* Pseudocodein, gelöst in der fünffachen Menge 25%iger Schwefelsäure, mit je 30 *g* Chromsäureanhydrid in 50 *cm*³ Wasser. Es empfiehlt sich, die Chromsäurelösung ziemlich rasch hinzuzufügen, so daß die Temperatur bis auf 60° ansteigt. Die zunächst abgeschiedenen Chromate lösen sich beim Umrühren während des Verlaufes der Oxydation wieder auf. Die Isolierung des Reaktionsproduktes kann zweckmäßig in der Weise geschehen, daß man das Pseudocodeinon in Form seines schwer löslichen Chromates aus der gut abgekühlten Lösung ausfällt. Das zunächst harzig ausfallende Salz wird durch Dekantieren und Durchkneten mit Wasser möglichst von der Mutterlauge befreit, dann mit warmem Wasser digeriert, worauf es pulverig wird und filtriert werden kann. Durch Zerlegung des Salzes mit Natronlauge und Ausschütteln mit Äther (2 *l*) wird das Pseudocodeinon meistens in Form fester Krusten erhalten. Die Ausbeute an Rohbase beträgt zirka 35% der Theorie. Durch Umkristallisieren aus Alkohol wird das Pseudocodeinon rein erhalten, es schmilzt bei 174—175°. Als Keton gibt sich die Base durch die Bildung eines Oxims und Semicarbazons zu erkennen. Das Semicarbazon kristallisiert aus verdünntem Alkohol in feinen Nadeln, die unter Gasentwicklung unscharf bei zirka 180° schmelzen.

Spaltung des Pseudocodeinon-Jodmethylats, Überführung in 3, 4, 8-Trimethoxyphenanthren.

Man erhält das Jodmethylat, indem man zur heiß gesättigten Lösung des Pseudocodeinons in absolutem Alkohol überschüssiges Jodmethyl fügt und am Rückflußkühler erwärmt. Nach einigen Minuten schon beginnt die Abscheidung des Jodmethylats in flachen Nadeln vom Zersetzungspunkt zirka 220°. Die Ausbeute ist nahezu quantitativ.

Das Jodmethylat erleidet beim Erhitzen mit Alkohol auf 160 bis 170° eine ganz ähnliche Zersetzung wie das Codeinonjodmethylat in flüchtige Basen und ein Methyltrioxyphenanthren, das als Diacetylderivat vom Schmelzpunkt 155—156° gefaßt werden kann. 4,4 *g* Pseudocodeinon-jodmethylat werden mit 50 *cm*³ Alkohol im Schüttelofen 10 Stunden auf 160—170° erhitzt. Der Rohrinhalt wird mit verdünnter Salzsäure versetzt und mit Äther extrahiert. Der Ätherrückstand wird

mit Essigsäureanhydrid zwei Stunden gekocht. Nach der Zersetzung des Essigsäureanhydrids durch Wasser kann das Methyl-diacetyl-trioxyphenanthren isoliert werden (1,5 *g*), das bei zirka 155 bis 156° schmilzt.

Zur kochenden Lösung von 9,72 *g* dieser Substanz in 100 cm^3 Alkohol wird die ebenfalls kochende Lösung von 4 *g* Natrium in 100 cm^3 Alkohol gegeben. Es wird dafür Sorge getragen, daß der Kolben stets mit Alkoholdampf erfüllt und dadurch der Zutritt der Luft verhindert ist. Die größte Menge des Alkohols wird dann am absteigenden Kühler abdestilliert. Die Verseifung der Acetylverbindung gibt sich durch das Überdestillieren von Essigester und die Abscheidung eines Natriumsalzes zu erkennen, das auf Zusatz von wenig Wasser wieder in Lösung geht. Das durch Eingießen des Kolbeninhalts in verdünnte Salzsäure abgeschiedene Phenanthrol wird durch Aufnehmen in Äther isoliert. Der mit Wasser gewaschene und mit Chlorkalzium getrocknete Äther hinterläßt 6 *g* des Methyltrioxyphenanthrens, welches keine Neigung zum Kristallisieren zeigt und deshalb gleich auf den Methyläther weiter verarbeitet wird. Ein mit Stickstoff gefülltes Einschmelzrohr wird beschickt mit diesen 6 *g* der Verbindung, gelöst in 20 cm^3 Methylalkohol, ferner mit 10 *g* Jodmethyl und einer Natriummethylatlösung, dargestellt aus 3 *g* Natrium. Nach mehrstündigem Erhitzen im Wasserbade ist die anfangs tiefrote Lösung hellgelb geworden. Es wird nun der Methylalkohol auf dem Wasserbade abdestilliert und der Rückstand mit Wasser und Äther aufgenommen. Die Ätherlösung wird zur Entfernung etwa noch vorhandenen Phenols mit Natronlauge durchgeschüttelt, mit Chlorkalzium getrocknet und mit Tierkohle entfärbt. Der Äther hinterläßt 6 *g* Trimethoxyphenanthren als Kristallkruste. Sie wird aus absolutem Alkohol umkristallisiert. Man erhält so 3,8 der Verbindung, die sich mit dem synthetischen 3, 4, 8-Trimethoxyphenanthren identisch erwies. Die Substanz löst sich in zirka 20 Teilen heißen Alkohols und kristallisiert daraus in feinen Blättchen vom Schmelzpunkt 136—137°, das Pikrat derselben bildet feine Nadeln vom Schmelzpunkt 127—129°.

Überführung von Pseudocodein in ε-Methylmorphimethin.[1]

Knorr und *Hörlein* zeigten, daß man vom Pseudocodein aus über das Jodmethylat hinweg zu einem neuen, dem fünften damals bekannten Methylmorphimethin gelangt, welches sie kurz als ε-Isomeres bezeichnet haben.

Zur Darstellung des ε-Methylmorphimethins verfährt man in folgender Weise: Zu der kochenden Lösung von 10 *g* Pseudocodeinjodmethylat in 100 cm^3 Wasser werden 25 cm^3 ebenfalls kochende 25%ige

[1]) *Knorr* und *Hörlein*, Ber. d. Deutsch. chem. Ges. Bd. 39. S. 4412 (1906); Ann. d. Chem. Bd. 368. S. 318 (1909).

Natronlauge gefügt. Die Mischung bleibt einige Augenblicke klar, dann tritt plötzlich Trübung ein und es scheidet sich beim Kochen im Verlauf einiger Minuten ein wasserhelles Öl ab, das beim Abkühlen und Umschütteln zu harten Glasperlen erstarrt. Die Base wird in Äther aufgenommen und mit Pottasche getrocknet. Sie hinterbleibt aus dem Äther in quantitativer Ausbeute als helles zähes Öl, das allmählich kristallisiert. Zum Umkristallisieren eignet sich ein Gemisch von Alkohol und Hexan oder auch Äther. Die Verbindung schmilzt bei 129—130°.

Spaltungen des ε-Methylmorphimethins. *Vongerichten* hat durch Einwirkung von alkoholischer Kalilauge auf β-Methylmorphimethinjodmethylat bei 160° Morphenol erhalten. Eine gleiche Zerlegung in Morphenol und Trimethylamin erleidet das ε-Methylmorphimethinjodmethylat unter gleichen Bedingungen. 10 *g* ε-Methylmorphimethinjodmethylat werden mit der Auflösung von 40 *g* Ätzkali und 80 cm^3 absolutem Alkohol 5 Stunden auf 160—180° erhitzt. Der Rohrinhalt wird in verdünnte Schwefelsäure eingegossen, das abgeschiedene Öl mit Äther gesammelt, mit Wasser gewaschen und mit Chlorkalzium getrocknet. Beim Verdampfen des Äthers bleiben 3,5 *g* rohes Morphenol (Theorie = 4,5 *g*) in öliger Form zurück. Zur Reinigung wird die Substanz zunächst in verdünnter Natronlauge aufgenommen, filtriert und aus dieser alkalischen Lösung mit Schwefelsäure wieder abgeschieden. Aus der so vorgereinigten Substanz läßt sich durch Erwärmen mit Essigsäureanhydrid leicht das Acetylmorphenol gewinnen, das in feinen, weißen Nadeln vom Schmelzpunkt 140° kristallisiert. Die durch Eingießen des Rohrinhaltes in verdünnte Schwefelsäure erhaltene Lösung wird ausgeäthert, dann filtriert und mit Natronlauge alkalisch gemacht. Beim Destillieren geht eine sehr flüchtige Base rasch über. Das Destillat erfordert zur Neutralisation 14 cm^3 n-Salzsäure und liefert mit Salzsäure auf dem Wasserbade eingedampft ein hygroskopisches Chlorhydrat, das mit Goldchlorid das Trimethylaminaurat vom Zersetzungspunkt 253° liefert.

Morpholspaltung. 12 *g* ε-Methylmorphimethin werden mit 100 cm^3 Essigsäureanhydrid 36 Stunden auf 180° erhitzt. Der wie oben aufgearbeitete Rohrinhalt liefert als Produkte der Spaltung Methylacetylmorphol und Äthanoldimethylamin, das als Aurat identifiziert wird.

Da der Abbau des Pseudocodeinons durch Erhitzen des Jodmethylates mit Alkohol neben Dimethylaminoäthyläther das 3-Methoxy-4,8-dioxyphenanthren, anstatt, wie beim Codeinon 3-Methoxy-4,6-dioxyphenanthren liefert, so folgt daraus, daß im Pseudocodeinon der Ketonsauerstoff an Stelle 8 des Phenanthrens haftet, also hier auch die Hydroxylgruppe des Pseudocodeins und Allopseudocodeins sich befindet. Bei der Überführung des Codeins in Pseudo- und Allopseudocodein geht also eine Wanderung der Alkoholgruppe vor sich.

Da *Knorr* und *Hörlein* weiter zeigten, daß sämtliche isomere Formen des Codeins $C_{18}H_{21}NO_3$ durch Reduktion der entsprechenden Chlorocodide mit Zinkstaub und Alkohol in das gleiche Desoxycodein übergehen, z. B.

Codein ⟶ Chlorocodid ⟶ Desoxycodein ⟶ Pseudochlorocodid ⟵ Pseudocodein,

ihnen somit auch das gleiche Kohlenstoff-Stickstoff-Skelett zugrunde liegen muß, kann das Kohlenstoffatom 8 nicht als Haftstelle für den Seitenring in Betracht kommen. Das Endergebnis dieser Arbeiten war die Aufstellung der im Vorstehenden angeführten Konstitutionsformel für Morphin und Codein.

Desoxycodein.[1])

Die Base wird am besten durch Reduktion von Bromocodid oder Chlorocodid mit Zinkstaub und Alkohol erhalten. 20 *g* Chlorocodid und 40 *g* Zinkstaub werden in 300 cm^3 absolutem Alkohol sechs Stunden unter zeitweiligem Durchschütteln bei Rückfluß gekocht. Es erweist sich zweckmäßig, durch die Flüssigkeit einen lebhaften Strom eines indifferenten Gases, z. B. Kohlensäure zu leiten, um ein besseres Durchmischen der Emulsion zu erzielen. Der nach Absaugen des Zinkstaubs und Abtreiben des Alkohols verbleibende, zähe, braungefärbte Rückstand wird in wenig verdünnter Salzsäure aufgenommen und die Lösung in überschüssige Natronlauge, die mit etwa 1 *l* Äther überschichtet ist, eingegossen. Das Desoxycodein geht trotz seines Phenolcharakters bei wiederholter Extraktion der alkalischen Lösung fast vollständig in den Äther und hinterbleibt aus der mit Pottasche getrockneten Ätherlösung als schwach gelblich gefärbtes Öl. Durch Aufnehmen des Öls in 25 cm^3 heißem Alkohol und Zusatz der berechneten Menge gesättigter, alkoholischer Salzsäure erhält man das Hydrochlorid des Desoxycodeins in derben Prismen. Ausbeute zirka 16,5 *g*. Die aus dem Salz durch Soda abgeschiedene Base wird in Äther aufgenommen und hinterbleibt beim Eindampfen der feuchten Ätherlösung in kompakten wasserhaltigen Kristallen der Formel $C_{18}H_{21}NO_2 + {}^1/_2 H_2O$. Sie ist unlöslich in Wasser, leicht löslich in Alkohol, Holzgeist, Aceton, Benzol, Chloroform und Essigester. Aus verdünntem Methylalkohol kristallisiert sie in schimmernden Blättchen, die bei zirka 126° unter Aufschäumen schmelzen. Das frisch gefällte Desoxycodein löst sich als Phenol in verdünnter Natronlauge, das Phenolhydroxyl kann in ihm auch durch Acetylierung und Methylierung nachgewiesen werden. Da das Desoxycodein phenolische Eigenschaften aufweist, muß bei seiner Entstehung die Aufspaltung der Sauerstoffbrücke angenommen werden. Demnach käme ihm folgende Struktur zu

[1]) *L. Knorr* und Mitarbeiter, Ber. d. Deutsch. chem. Ges. Bd. **40**. S. 376, 2032, 3352, 3860 (1907).

$-N.CH_2$ | CH_2 | $-CH_2$; H_2, H_2 ; OCH_3 OH

D e s o x y d i h y d r o c o d e i n $C_{18}H_{23}NO_2$ wird sowohl aus Desoxycodein wie aus Chlorocodid durch Reduktion mit der 5fachen Menge Natrium in siedender alkoholischer Lösung in einer Ausbeute von zirka 95% der Theorie gewonnen. Kristallisiert wie das Desoxycodein aus wasserhaltigem Äther in derben Kristallen, die ein halbes Molekül Kristallwasser enthalten. Die Kristalle schmelzen bei zirka 132° ohne Aufschäumen und unterscheiden sich dadurch vom Desoxycodein.

Isocodein und Allopseudocodein (β-Isocodein).

I s o c o d e i n kann durch Hydrolyse von β-Chlorocodid dargestellt werden.[1]) Letzteres erhält man aus Codein durch Erhitzen mit rauchender Salzsäure im Rohr auf 60—70° in einer Ausbeute von 40 bis 50% der Theorie. 30 *g* Codein werden mit 150 cm^3 konzentrierter Salzsäure im Rohr 24 Stunden auf 65° erhitzt. Beim Öffnen des Rohres zeigt sich, daß bereits bei dieser Temperatur Chlormethyl in nicht unbeträchtlicher Menge entstanden ist. Der Rohrinhalt wird im Vakuum eingedampft, die wässerige Lösung des hinterbleibenden Sirups mit Natronlauge übersättigt und mit Äther extrahiert. Nach dem Einengen des mit Kaliumcarbonat getrockneten und mit Tierkohle entfärbten Äthers hinterbleiben 14 *g* kristallisiertes β - C h l o r o c o d i d vom Schmelzpunkt 152—153°.

Die Hydrolyse des β-Chlorocodids wird durch mehrstündiges Kochen der Base in verdünnter Essigsäure bewirkt. Das durch Natronlauge gefällte und mit Äther isolierte Hydrolysierungsprodukt zeigt den unscharfen Schmelzpunkt 140—150° und ist ein Gemisch von Isocodein und Allopseudocodein. Die Isolierung des Isocodeins aus dem Basengemenge gelingt schließlich in der Weise, daß man das Produkt der Hydrolyse in das saure Oxalat überführt und dieses wiederholt aus 90%igem Alkohol umkristallisiert. Der Schmelzpunkt des sauren Oxalates kann so bis zirka 230° gesteigert werden. Aus dem zwölfmal umkristalisierten Oxalat scheidet Natriumcarbonat das I s o c o d e i n ab, das durch Umkristallisieren aus Essigester in derben rhombischen Prismen vom Schmelzpunkt 172° erhalten wird. Das Jodmethylat bildet prismatische Nadeln vom Zersetzungspunkt 270°.

A l l o p s e u d o c o d e i n läßt sich aus der Mutterlauge des sauren Isocodeinoxalats nach zwei Methoden isolieren. Man scheidet aus der Mutterlauge mit Natriumcarbonat die Basen ab und verarbeitet

[1]) *Knorr* und *Hörlein*, Ber. d. Deutsch. chem. Ges. Bd. 40. S. 4883 (1907).

das Basengemenge, das vorwiegend aus Pseudocodein und Allo-Pseudocodein besteht, folgendermaßen.[1])

1. Methode: Die Lösung des Basengemenges in essigsäurehaltigem Wasser oder Sprit wird mit Jodkalium versetzt. Es scheidet sich allmählich ein Gemenge der jodwasserstoffsauren Salze des Pseudocodeins und des Allopseudocodeins ab. Diese Salze lassen sich leicht durch ihre verschiedene Löslichkeit in heißem, absolutem Alkohol trennen. Während sich das Pseudocodeinjodhydrat in zirka 180 Teilen kaltem und in zirka 45 Teilen kochendem Alkohol löst, ist das jodwasserstoffsaure Allopseudocodein auch in siedendem Alkohol nahezu unlöslich, hinterbleibt deshalb beim Auskochen des Gemenges mit Alkohol in fast reinem Zustande und kann durch einmaliges Umkristallisieren aus Wasser leicht völlig rein in Kristallen vom Zersetzungspunkt 280—285° gewonnen werden.

2. Methode: Das Basengemenge wird durch kochendes Essigsäureanhydrid acetyliert und das isolierte ölige Gemenge der Acetylverbindungen in der doppelten Menge absoluten Alkohols aufgenommmen. Es kristallisiert dann das schwer lösliche Acetyl-allopseudocodein in Nädelchen vom Schmelzpunkt 194—195° heraus.

Durch Zersetzung des Jodhydrats oder Verseifung des Acetylderivats wird das Allopseudocodein als helles, schwach blauviolett fluoreszierendes Öl erhalten, das in absolut-alkoholischer Lösung die Drehung $[\alpha]_D^{15} = -228^0$ (c = 4,5) zeigt.

Allopseudocodein-jodmethylat, durch Digerieren der Base mit überschüssigem Jodmethyl in methylalkoholischer Lösung dargestellt, kristallisiert aus diesem Lösungsmittel in rechteckigen Blättchen, die unter Aufschäumen bei zirka 215° schmelzen.

Methylierung des Iso- und Pseudocodeins.[2])

Nach *R. Pschorr* und *F. Dickhäuser* gelingt es, im Morphin, Codein und in den Methylmorphimethinen das alkoholische Hydroxyl zu methylieren, wenn man diese Basen in wässeriger, alkoholischer Lösung oder Suspension mit einem Überschuß von Dimethylsulfat oder Jodmethyl bei gelinder Temperatur behandelt. Gleichzeitig erfolgt dabei die Umwandlung der Basen in ihre quarternären Alkylate, z. B.

$$\underset{\text{Codein}}{C_{16}H_{14}O(OH)(OCH_3)N(CH_3)} \longrightarrow \underset{\text{„Methyl“-codein-jodmethylat}}{C_{16}H_{14}O(OCH_3)_2N(CH_3)_2J.}$$

Mit dem gleichen Erfolg kann die Methode zur Gewinnung der Methyläther des Iso- und Pseudocodeins verwendet werden.

Dabei ergab sich, daß das Methylierungsprodukt des Pseudocodeins identisch mit dem quarternären Salz desjenigen Codeinmethyläthers war, den *Knorr* und *Roth* aus α-Chlorocodid und Natrium-

[1]) *Knorr, Hörlein* und *Grimme*, Ber. d. Deutsch. chem. Ges. Bd. **40**. S. 3848 (1907).

[2]) *R. Pschorr* und *F. Dickhäuser*, Ber. **45**, 1567 (1912).

methylat erhalten hatten. Da bei dem nunmehrigen Verfahren ein Übergang der normalen in die Pseudo-Reihe (durch Wanderung des Hydroxyls bzw. Methoxyls) als ausgeschlossen gelten muß, so ergibt die Identität der beiden Produkte, daß in der von *Knorr* und *Roth* angewandten Reaktionsfolge: Codein-Chlorocodid-Codeinmethyläther ein Übergang in die Pseudoreihe stattgefunden hat.[1])

Jodmethylat des Isocodein-methyläthers. 4 *g* Isocodein, in 20 *cm*³ Wasser suspendiert, schüttelt man mit 1,5 *cm*³ Dimethylsulfat, bis Lösung eingetreten ist und setzt dann das Schütteln unter abwechselnder Zugabe kleiner Mengen Dimethylsulfat (5,5 *cm*³) und 10 n-Natronlauge (5,5 *cm*³) 2 Stunden bei gewöhnlicher Temperatur fort. Auf Zusatz von 5,5 *cm*³ gesättigter Jodkaliumlösung fällt beim Reiben das Methylierungsprodukt kristallinisch aus. Ausbeute zirka 30% der Theorie. Das Jodmethylat kristallisiert aus 3 Teilen Wasser oder 5 Teilen 90%igem Alkohol in glänzenden Blättchen, die, bei 196° sinternd, bei 199—200° schmelzen. Durch kurzes Kochen der wässerigen Lösung des Jodmethylates mit Natronlauge findet die Umwandlung in γ-Methyl-morphimethin-methyläther statt, der durch Ausäthern isoliert und über das Jodhydrat gereinigt wird. Bei langsamem Verdunsten der konzentrierten Lösung in Petroläther kristallisiert die Base in glänzenden, viereckigen Tafeln vom Schmelzpunkt 41°.

Jodmethylat des Pseudocodein-methyläthers. Das Pseudocodein methyliert sich erheblich schwerer als Codein und Isocodein, so daß die für die Methylierung des letzteren eben angegebenen Bedingungen wie auch eine längere Versuchsdauer und Anwendung größeren Überschußes nur zu einer Ausbeute von 50—60% führen. 20 *g* Pseudocodein werden in der eben angegebenen Weise methyliert. Auf Zusatz von 20 *g* gepulvertem Jodkalium kristallisiert aus der Lösung langsam ein Gemisch der Jodmethylate des Pseudocodeins und seines Methyläthers aus. Die nach 12 Stunden abfiltrierte Kristallmasse wird in der fünffachen Menge Wasser gelöst. Bei langsamem Abkühlen scheidet sich zunächst das Jodmethylat des Pseudocodein-methyläthers in derben, großen Prismen nahezu rein ab, das nach 5 Stunden abfiltriert wird. Das Filtrat ergibt beim Reiben eine erneute, fast ausschließlich aus dem Jodmethylat des unveränderten Produktes bestehende Kristallisation, die nochmals der Methylierung unterworfen wird. Dadurch kann schließlich eine Ausbeute von etwa 80% der Theorie erreicht werden. Das Jodmethylat des Pseudocodein-methyläthers kristallisiert aus 90%igem Alkohol in Prismen vom Zersetzungspunkt 270—271°. Auch aus diesem Jodmethylat läßt sich durch Kochen mit Natronlauge die zugehörige Methinbase, der ε-Methyl-morphimethin-methyläther erhalten, der ein zunächst nicht kristallisierendes Öl darstellt.

---

[1]) *L. Knorr* und *Hartmann*, Ber. 45. 1354 (1912).

Thebain.

CH_3O .

CH_2

O

CH CH

$N . CH_3$

C C

CH_2

CH_3O . CH_2 CH

Das Thebain, $C_{18}H_{21}NO_3$ oder $CH_3 . N . C_{15}H_{12}O(O\,CH_3)_2$, welches sich im Opium in einer Menge von etwa 1% findet, steht in nächster Beziehung zum Morphin und Codein. Es unterscheidet sich vom Morphin dadurch, daß es zwei additionelle Wasserstoffatome weniger besitzt und an Stelle der beiden Hydroxyle zwei Methoxyle enthält. Mit der Aufklärung seiner Konstitution haben sich insbesondere *M. Freund* und seine Schüler beschäftigt.[1])

Die Darstellung des Thebains aus Opium gestaltet sich folgendermaßen. Beim Behandeln des wässerigen Opiumauszuges, welcher alles Thebain enthält, mit überschüssigem Kalk geht das Thebain in der Hauptsache in den Kalkniederschlag über, dem es mit Weingeist entzogen werden kann. Der nach Abdestillieren des Alkohols verbleibende Rückstand gibt an Äther das Thebain ab. Die ätherische Lösung hinterläßt beim Verdunsten das Thebain als braune Kristallmasse. Doch sind noch andere Alkaloide beigemengt, von denen es, wie unten näher auszuführen ist, mit Hilfe von Weinsäure getrennt werden kann.

Nach *Anderson* scheidet man das Thebain aus der schwarzen Mutterlauge vom Morphin- und Codeinchlorhydrat ab, welche bei dem auf S. 448 geschilderten Verfahren von *Robertson-Gregory* erhalten wird. Diese Mutterlauge wird mit Wasser verdünnt, mit Ammoniak gefällt und der harzige Niederschlag mit Weingeist behandelt. Dabei bleiben Narkotin und Papaverin in der Hauptsache zurück, während Thebain in Lösung geht. Der beim Verdunsten des Weingeistes bleibende Rückstand wird mit heißer Essigsäure behandelt, die Lösung mit Bleiessig vermischt. Hierbei fallen Harz, Narkotin und Papaverin aus. Aus dem Filtrat von diesen wird das Thebain mit Ammoniak abgeschieden und durch Umkristallisieren gereinigt. *Hesse*[2]) trägt die oben genannte schwarze Mutterlauge in überschüssige Alkalilauge ein, wobei das The-

---

[1]) *M. Freund* und Mitarbeiter. Ber. d. Deutsch. chem. Ges. Bd. **27**. S. 2961 (1895); Bd. **30**. S. 1357 (1897); Bd. **32**. S. 168 (1899); Bd. **38**. S. 3234 (1905); Bd. **39**. S. 844 (1906); Bd. **49**. S. 1287 (1916).

[2]) *Hesse*, Ann. d. Chem. Bd. **153**. S. 61.

bain mit in den Niederschlag übergeht. Beim Behandeln des letzteren mit verdünnter Essigsäure löst sich das Thebain, während Narkotin und andere Alkaloide ungelöst bleiben. Nach Behandeln der Lösung mit Tierkohle trägt man in dieselbe pulverisierte Weinsäure ein. Nun scheidet sich Thebaintartrat aus, welches nach Beseitigung der Mutterlauge durch Umkristallisieren aus kochendem Wasser gereinigt wird. Aus dem Tartrat setzt man das Alkaloid mit Hilfe von Ammoniak oder Natronlauge in Freiheit und erhält es durch Umlösen aus heißem Alkohol völlig rein.

Nach *Plugge*[1]) kann man das Thebain auch in Form des Salicylates abscheiden. Doch ist dabei Bedingung, daß in der Mischung nur die sechs wichtigsten Opiumalkaloide Morphin, Codein, Thebain, Narkotin, Papaverin und Narcein in g e r e i n i g t e r Form vorliegen.

Das Thebain kristallisiert aus Alkohol in Blättchen oder in Prismen, schmilzt bei 193° und ist linksdrehend. In Chloroform und Benzol ist es ziemlich leicht, in Äther schwer, in kaltem Wasser kaum löslich. In konzentrierter Schwefelsäure löst es sich mit tiefroter Farbe.

Es ist ein ausgesprochenes Krampfgift. In kleinen Dosen vermag es noch narkotisch zu wirken, sonst gleicht es ganz dem Strychnin, so daß in ihm das giftigste Opiumalkaloid vorliegt. Da ihm keine praktische Bedeutung zukommt, wird es hier auch kürzer behandelt.

Abbau und Konstitutionsbeweis.

Wie im Vorhergehenden dargelegt wurde, stellten *Vongerichten*, *O. Fischer* und *Knorr* fest, daß α-Methylmorphimethin beim Erhitzen mit Essigsäureanhydrid in ein Phenanthrenderivat und Acetyläthanoldimethylamin zerfällt. Durch Übertragung dieser Reaktion erhielt *Freund*[2]) aus dem Thebain in analoger Weise A c e t y l t h e b a o l, durch die Synthese von *Pschorr* als 3,6 - D i m e t h o x y - 4 - a c e t o x y - p h e n a n t h r e n erkannt, und Acetyläthanolmethylamin.

$$\underset{\text{Thebain}}{(CH_3 . O)_2 C_{16} H_{12} O . NCH_3} + (CH_3 CO)_2 O + H_2 O =$$

$$= \underset{\text{Acetylthebaol}}{(CH_3O)_2C_{14}H_7 . O . COCH_3} + \underset{\text{Methyloxäthylamin}}{CH_3NH . CH_2 . CH_2 . OH} + CH_3 . COOH$$

In ganz ähnlicher Weise gelang es, das Thebainjodmethylat zu spalten in Acetylthebaol und Acetylderivat des Dimethyloxyäthylamins.

$$(CH_3 . O)_2 C_{16} H_{12} O . N(CH_3)_2 J + (CH_3 . CO_2) O + (H_2 O =$$
$$= (CH_3 O)_2 . C_{14} H_7 . O . COCH_3 + (CH_3)_2 N . CH_2 . CH_2 . OH +$$
$$CH_3 . COOH + HJ$$

Diese glatt verlaufenden Spaltungen ließen vermuten, daß das Alkaloid in ähnlicher Weise zu formulieren sei wie Morphin und Codein. In der

[1]) *Plugge*, Nieuwe Tijdschrift voor de pharmacie en Neederland. 1887. p. 163.
[2]) *Freund*, Ber. d. Deutsch. chem. Ges. Bd. **30**. S. 1357 (1897).

Tat gelang es, durch Destillation des Thebaols über Zinkstaub zum Phenanthren zu gelangen und es schließlich als 3,6-Dimethoxy-4-oxyphenanthren zu charakterisieren, woraus hervorgeht, daß auch das Thebain ein Abkömmling des 3, 4, 6-Trioxyphenanthrens ist.

Einwirkung von Essigsäureanhydrid auf Thebain.

50 *g* Thebain, 5 *g* Natriumacetat und 150 cm^3 Essigsäureanhydrid werden 7—8 Stunden am Rückflußkühler gekocht und das Essigsäureanhydrid dann abdestilliert. Der Rückstand, eine braune, ölige Masse, wird in Wasser gegossen, in welchem er nach einigem Stehen erstarrt; die überstehende, essigsaure Flüssigkeit (A) wird hierauf abgegossen und zur Verarbeitung auf Basen bei Seite gestellt, der Rückstand mit wenig Alkohol angerieben, auf Ton gebracht, dann aus Alkohol umkristallisiert. Die so erhaltenen Kristalle entwickeln, mit Natronlauge erhitzt, noch Ammoniak. Zur Reinigung wird das Produkt in kleinen Portionen mit verdünnter Schwefelsäure so lange gekocht, bis es als braunes Öl in derselben suspendiert bleibt. Nach dem Erkalten der Flüssigkeit wird die Schwefelsäure von der erstarrten, harten Masse abgegossen und letztere aus Alkohol umkristallisiert. 50 *g* Thebain liefern so zirka 25 *g* Acetylthebaol. Es bildet weiße, glänzende Blättchen und schmilzt bei 118—122°.

Die bei der Darstellung des Acetylthebaols entfallenden, essigsauren Mutterlaugen (A) werden nach Übersättigen mit Natronlauge destilliert. Unter Vorlage von Salzsäure und öfterem Ersatz des verdampfenden Wassers wird die Destillation so lange fortgesetzt, bis die übergehende Flüssigkeit nicht mehr basisch reagiert. Da das chlorwasserstoffsaure Destillat beim Eindampfen einen nicht kristallisierbaren, braunen Sirup hinterläßt, so wird dasselbe direkt auf das Goldsalz verarbeitet, indem man soweit eindampft, daß nach Zusatz von Goldchlorid beim Erkalten Kristallisation eintritt. Die gelben Prismen werden auf Ton getrocknet und einmal aus heißem Wasser, in welchem sie leicht löslich sind, umkristallisiert. Sie schmelzen dann bei 145 bis 147° und sind identisch mit dem Aurat des Methyl-β-oxäthylamins.

Thebaol $C_{16}H_{14}O_3$. Acetylthebaol wird in Alkohol gelöst und Natriumäthylat in nicht zu großem Überschuß zugegeben. Der Alkohol wird zum größten Teil verdampft und der bräunliche Rückstand mit Wasser übergossen, in welchem er sich leicht löst. Beim Ansäuern der Lösung mit Salzsäure scheidet sich ein braunes Öl ab, das mit Äther aufgenommen wird. Sämtliche Operationen werden schnell hintereinander und, um Luftzutritt möglichst zu vermeiden, in einem Kolben ausgeführt. Beim allmählichen Verdunsten des Äthers scheiden sich durchsichtige, derbe Nadeln ab. Aus heißem Eisessig kristallisiert das Thebaol in regelmäßigen Tafeln vom Schmelzpunkt 94°. Es ist sehr

leicht löslich in Äther, Alkohol, Benzol, Chloroform, Aceton, schwerer in Eisessig und Ligroin.

Spaltung des Thebains durch Benzoylchlorid.[1])

Läßt man Benzoylchlorid bei 0° auf Thebain einwirken, so tritt auch unter diesen milden Bedingungen die gleiche Spaltung ein wie mit Essigsäureanhydrid unter Bildung der Benzoylderivate des Thebaols und Äthanolmethylamins. Diese Reaktion ist um so bemerkenswerter, als nach den Untersuchungen von *Knorr*, *Pschorr* und *Freund* dem Thebain folgende (I) Ringsysteme zu Grunde liegen und somit der erwähnte Zerfall nur unter Aufspaltung des Furanringes, Aufspaltung des stickstoffhaltigen Ringes, sowie unter Lösung einer C-C-Bindung erfolgen kann.

I H_3CO, O, H_3CO; H, N, H, CH_3, CH_2, CH_2 → H_3CO, HO, H_3CO + H, CH_3, N, CH_2, CH_2, OH

10 *g* getrocknetes Thebain werden in 30 cm^3 Benzoylchlorid bei 0° gelöst. Nach kurzem Stehen (eine lange Dauer der Einwirkung ist auf die Ausbeute ohne Einfluß) gießt man die hellgelbe Lösung in Äther, wobei das unveränderte Thebain als Chlorhydrat ausfällt, während das stickstofffreie Spaltprodukt gelöst bleibt. Die Suspension wird mit Wasser versetzt, die ätherische Lösung abgehoben und wiederholt mit verdünnter Salzsäure gewaschen. Aus der wässerigen Lösung lassen sich zirka 50% des angewandten Thebains zurückgewinnen. Der ätherische Auszug wird zur Zerstörung des Benzoylchlorids entweder mit zirka 4%iger Natronlauge andauernd geschüttelt oder mit Methylalkohol ausgekocht. Nach Verdampfen des Äthers, bzw. nach Abdestillieren des Benzoesäureesters im Vakuum hinterbleibt ein dickes, rötliches Öl, aus welchem sich das Benzoylthebaol beim Vermischen mit wenig schwach verdünnter Essigsäure kristallinisch abscheidet. Durch

[1]) *R. Pschorr* und *W. Haas*, Ber. d. Deutsch. chem. Ges. Bd. **39**. S. 16 (1906).

Umkristallisieren aus Eisessig erhält man das **Benzoylthebaol** in dünnen, farblosen Nadeln, die bei 160—161° schmelzen. Sie sind leicht löslich in Äther, Alkohol, Chloroform, etwas schwerer in Eisessig. Unter Berücksichtigung des zurückgewonnenen Thebains beträgt die Ausbeute zirka 35% der Theorie.

Zur Gewinnung des basischen Spaltproduktes versetzt man die Lösung des Thebains in Benzoylchlorid zunächst mit reichlichen Mengen Wasser und wenig Alkohol und kocht bis zur völligen Zersetzung des Chlorids. Die beim Abkühlen der Lösung sich ausscheidende Benzoesäure wird gleichzeitig mit anderen ungelösten Produkten abfiltriert und das Filtrat stark eingeengt. Nach dem Übersättigen mit Natronlauge geht beim Erhitzen eine Base über, die in verdünnter titrierter Salzsäure aufgefangen wird. Die Base ist ziemlich schwer flüchtig, es ist daher öfteres Erneuern des verdampfenden Wassers nötig. Die salzsaure Lösung hinterläßt nach dem Verdampfen einen Sirup, der auf Zusatz von Goldchloridlösung zu einem Kristallbrei erstarrt. Das so erhaltene **Golddoppelsalz des Oxäthyl-methylamins** kristallisiert aus Wasser (1 zu 3) in stäbchenförmigen Prismen, die bei 145—147° schmelzen.

Einen ähnlichen leichten Zerfall in Base und Phenanthrenderivat (Dimethylamino-äthyläther und Thebaol) beobachtete *Knorr*[1]) beim Erhitzen von Thebainjodmethylat mit Alkohol auf 160°.

Spaltung des Thebain-jodmethylates durch Erhitzen mit Alkohol.

Schon durch 10stündiges Erhitzen mit Alkohol auf 160—165° läßt sich eine vollständige Zerlegung des Thebainjodmethylates herbeiführen. Als Spaltungskörper treten Thebaol und Dimethylaminoäthyläther auf. In geringer Menge scheint auch Dimethylamin gebildet zu werden. Zur Isolierung der Spaltungsprodukte dient folgendes Verfahren: Nach dem Ansäuern und Verdünnen des Rohrinhaltes mit Wasser wird der Phenanthrenkörper mit Äther ausgezogen und in das Acetylderivat verwandelt. Erhalten werden je 5 *g* rohes Acetylthebaol aus 10 *g* Thebainjodmethylat. Die umkristallisierte Substanz schmilzt bei 118—120°. Aus der vom Thebaol befreiten Mutterlauge wird nach Übersättigen mit Alkali das basische Spaltungsprodukt übergetrieben. Es geht mit den ersten 100 cm^3 Wasser über und erweist sich als Dimethylamino-äthyläther. Erhalten werden je 1,7 *g* Hydrochlorat aus 10 *g* Thebainjodmethylat.

Aus den vorstehend geschilderten Spaltungen ist ersichtlich, daß das Thebain ein ziemlich unstabiles Gebilde ist, welches schon bei ver-

[1]) *Knorr*, Ber. d. Deutsch. chem. Ges. Bd. **37**. S. 3500 (1904).

hältnismäßig milden Eingriffen Spaltung und Umlagerung erleidet. Es ist infolgedessen schwierig, aus der völlig bewiesenen Konstitution solcher Spaltungs- oder Umlagerungsprodukte sichere Rückschlüsse auf die Struktur des Alkaloids zu machen. Wenn auch die auf S. 518 angeführte Formel die meisten experimentellen Tatsachen erklärt, so gibt sie doch auf eine Anzahl von Fragen keine vollständig befriedigende Antwort. Deshalb suchte neuerdings *Freund* und *Speyer* festzustellen, ob diese Formel zutreffend ist, indem er möglichst nur solche Reaktionen auf Thebain anwandte, bei denen tiefgehende Umlagerungen ausgeschlossen erscheinen.[1]) Die Versuche erstreckten sich hauptsächlich auf die Beantwortung der Frage ob im Molekül des Thebains die in vorstehender Formel existierenden zwei aliphatischen Doppelbindungen nachweisbar sind. Sie studierten deshalb die

Reduktion des Thebains und Phenyldihydrothebains.

Am einfachsten erscheint es, vorstehend aufgeworfene Frage an der Fähigkeit des Thebains zur Aufnahme von Wasserstoff zu prüfen. Man ist aber hier in der Auswahl der Methoden beschränkt, weil das Thebain in saurer Lösung sich leicht tiefgreifend verändert. Gegen Alkali ist das Alkaloid dagegen verhältnismäßig beständig. Beim Eintragen von überschüssigem Natrium in die kochende alkoholische Lösung von Thebain nimmt es 1 Molekül Wasserstoff auf, unter Bildung von Dihydro-thebain. Der aufgenommene Wasserstoff dient aber nicht zur Lösung von Kohlenstoffdoppelbindung, sondern zur Spaltung der Sauerstoffbrücke im Thebain.

Dihydro-thebain[2]) $\genfrac{}{}{0pt}{}{(CH_3O)_2}{HO}\!\!>C_{16}H_{13}:N.CH_3$. Je 20 *g* Thebain werden in einem 1—2 *l* fassenden Kolben in 300 cm^3 Alkohol gelöst. Der Kolben wird mit einem langen Rückflußkühler versehen, in ein Ölbad gebracht, dessen Temperatur auf 110—130° erhalten wird, und alsdann in die stark siedende Lösung im Verlauf von 3—4 Stunden zirka 70 *g* Natrium in dünnen Scheibchen eingetragen. Beginnt die Wasserstoffentwickelung träger zu werden, so wird Alkohol nachgegeben, so daß bis zur Beendigung der Reduktion die gesamte Alkoholmenge ungefähr 1 *l* beträgt. In die so erhaltene Lösung wird unter Zugabe von wenig Wasser etwa eine Stunde ein kräftiger Kohlensäurestrom eingeleitet. Der ausgeschiedene Brei wird durch einen Leinwandbeutel koliert. Die letzten, noch anhaftenden Laugen werden mit der Filterpresse abgepreßt. Das Filtrat, nochmals durch ein Faltenfilter gegeben, stellt eine klare, durch Luftoxydation sich oft rot färbende

---

[1]) *M. Freund* und *E. Speyer*, Ber. d. Deutsch. chem. Ges. Bd. **49**. S. 1287 (1916).

[2]) *M. Freund*, Ber. d. Deutsch. chem. Ges. Bd. **32**. S. 175 (1899); Bd. **38**. S. 3242 (1905).

Flüssigkeit dar, die nun im Vakuum bis auf 50 cm^3 eingedampft wird. Nachdem der letzte Alkohol auf dem Wasserbade verjagt ist, hinterbleibt eine dick-zähe, schmierige, braune Masse, die mit Wasser zerdrückt und über Nacht stehen gelassen, zu festen Klumpen erstarrt. Mehrmals mit wenig Wasser fein zerrieben, liefern dieselben einen schwach gelblich gefärbten Brei, der auf Ton gebracht wird. Die so gewonnene Substanz wird in ganz wenig Benzol, in welchem sie sich ebenso wie in Alkohol, Chloroform und Aceton leicht löst, in Lösung gebracht und diese bis zur gerade beginnenden Trübung mit Ligroin versetzt. Alsbald beginnt die Ausscheidung von dicken Kristallaggregaten vom Schmelzpunkt 154°. Die Base enthält ein Phenolhydroxyl, welches der Methylierung zugängig ist, das Jodmethylat dieses Dihydrothebainmethyläthers liefert, mit Alkali behandelt, eine tertiäre Base, welche sich wiederum mit Jodmethyl vereinigt:

$$(CH_3O)_3C_{16}H_{13}:N(CH_3)_2J \longrightarrow (CH_3O)_3C_{16}H_{12}.N(CH_3)_2 \longrightarrow (CH_3O)_3C_{16}H_{12}.N(CH_3)_3J$$

und dieses Jodmethylat zerfällt in Trimethylamin und Methylthebaol $(CH_3O)_3C_{14}H_7$. Aus diesem Verhalten ergibt sich eine Strukturformel für Dihydrothebain, in welcher noch dieselben beiden aliphatischen Doppelbindungen fungieren, welche die Thebainformel aufweist. Es erscheint sehr auffällig, daß keine derselben trotz des großen Überschusses an nascendem Wasserstoff bei der sehr heftigen Reaktion gelöst wird. Versuche zur weiteren Reduktion des Dihydrothebains in saurer Lösung konnten nicht angestellt werden, weil die Base durch Säuren außerordentlich leicht unter Bildung von amorphen Produkten zersetzt wird. Deshalb wurde ein anderes Thebainderivat, von welchem mit Sicherheit anzunehmen ist, daß es noch die Gesamtstruktur des Alkaloids aufweist, nämlich das Phenyl-dihydrothebain, in den Kreis der Untersuchung gezogen.

Phenyldihydrothebain.[1]) Es wird nach der *Grignard*schen Reaktion folgendermaßen erhalten: 50 *g* Brombenzol werden mit 8 *g* Magnesium und 400 cm^4 absolutem Äther zur Reaktion gebracht und in die erhaltene Lösung 50 *g* gepulvertes Thebain portionsweise unter Schütteln und Kühlung eingetragen. Die Hauptmenge des neuen Produktes ist in dem halbfesten Bodensatz enthalten, von welchem die ätherische Lösung abgegossen wird. Letztere schüttelt man mit verdünnter Essigsäure durch und fügt die abgetrennte, essigsaure Lösung zum Bodensatz, den man zuvor mit Wasser zersetzt hat. Man fügt eventuell noch etwas verdünnte Essigsäure und Wasser hinzu, bis eine klare Lösung entstanden ist, welche mit konzentrierter Jodkaliumlösung

[1]) *M. Freund*, Ber. d. Deutsch. chem. Ges. Bd. 38. S. 3248 (1905).

im Überschuß versetzt wird. Das gewöhnlich ölig ausfallende J o d-h y d r a t wird kristallinisch, wenn man die überstehende Flüssigkeit abgießt und das Salz mit etwas Alkohol verreibt. Ausbeute zirka 68 bis 70 *g*. Aus viel kochendem Wasser erhält man Kristalle vom Schmelzpunkt 230—232°.

Um die freie Base zu gewinnen, werden 50 *g* umkristallisiertes Jodhydrat mit 25 cm^3 Alkohol übergossen und unter Erwärmen verdünnte Natronlauge bis zur Lösung zugefügt. Durch Zusatz von überschüssigem Chlorammonium fällt die Base amorph in weißen Flocken aus, die beim Erwärmen zusammen backen. Beim Erkalten erhält man eine spröde Masse, welche nach dem Auswaschen und Trocknen im Vakuum genügend rein ist. In fast allen organischen Solventien leicht löslich; aus sehr wenig Alkohol erhält man beim Stehen Säulen, die zwischen 60—65° zu einem durchsichtigen Firnis zusammenschmelzen.

Besitzt Thebain die auf S. 518 ausgedrückte Struktur, so käme für Phenyldihydrothebain die nachfolgende Konstitution

```
        CH3 O . /\
               |  ||
         HO .  \/  \
               |    CH2
               |    |
               CH   CH
              /  \ /  \
   C6H5 . C      C     N . CH3
          |\     |     |
          | CH2--|-----|
          |      ||    CH2
 CH3 O . C       CH
           \    /
             CH
```

in Betracht, welche diese Base als Dihydrothebain erscheinen läßt, in welchem für ein H die Phenylgruppe getreten ist.

Im Gegensatz zum Dihydrothebain ist das Phenyldihydrothebain sowohl gegen Alkalien wie gegen Säuren außerordentlich beständig. Den üblichen Reduktionsmethoden unterworfen, nimmt es überhaupt keinen Wasserstoff auf und bei der Behandlung mit Wasserstoff in Gegenwart von kolloidalem Palladium addiert es 1 Molekül Wasserstoff unter Sprengung des stickstoffhaltigen Komplexes. Die Base ist nämlich sekundär, so daß ihre Formel aufgelöst werden kann zu

$$C_{25}H_{29}NO_3 \longrightarrow (C_{24}H_{25}O_3) . N \begin{matrix} \diagup H \\ \diagdown CH_3 \end{matrix}$$

Beim Behandeln der Base mit Jodmethyl vollzieht sich die Reaktion:

$$2\,(C_{24}H_{25}O_3)NH(CH_3) + 2\,CH_3J = (C_{24}H_{25}O_3)NH(CH_3)HJ + \\ + (C_{24}H_{25}O_3)N(CH_3)_3J$$

d. h. neben dem Jodhydrat des Ausgangsmaterials wird ein quarternäres Ammoniumjodid gewonnen, welches beim Erwärmen mit Alkali in folgender Weise zerfällt:

$$(C_{24}H_{25}O_3)N(CH_3)_3J \longrightarrow N(CH_3)_3 + HJ + C_{24}H_{24}O_3$$

Um anzudeuten, daß diese aus Phenyldihydrothebain durch Aufnahme von 1 Molekül Wasserstoff entstandene Base sekundär ist, wird sie bezeichnet als

Phenyl-tetrahydrothebaimin[1]) $(C_{24}H_{25}O_3).NHCH_3$. Zur Herstellung desselben werden 15 *g* Phenyl-dihydrothebain in 100 *cm*³ Wasser und 40 *cm*³ 10%iger Essigsäure gelöst und dieser klaren Lösung 100 *cm*³ Palladiumkolloidlösung (1 *cm*³ = 0,005 *g* Pd) zugegeben. Beim Schütteln dieser Lösung mit Wasserstoff tritt anfangs eine rapide Wasserstoffaufnahme ein. Nach 4 Stunden ist die Absorption beendet und das Kolloid ausgeflockt. Im Ganzen werden 1040 *cm*³ Wasserstoff absorbiert; was einer Aufnahme von zirka 2 Atomen Wasserstoff entspricht. Die essigsaure Lösung wird vom ausgeschiedenen Palladium abfiltriert, mit Ammoniumhydroxydlösung alkalisch gemacht und so lange erwärmt, bis die sich abscheidende Base kristallinisch wird. Alsdann wird sie abfiltriert, mit Wasser ausgewaschen und nach dem Abpressen auf Ton aus wenig Alkohol umkristallisiert. Ausbeute quantitativ. Blättchen vom Schmelzpunkt 122°.

Der Umstand, daß das Phenyl-dihydrothebain, den üblichen Reduktionsmethoden unterworfen, überhaupt keinen Wasserstoff aufnimmt und bei der Behandlung mit Wasserstoff bei Gegenwart von kolloidalem Palladium 1 Molekül Wasserstoff unter Sprengung des stickstoffhaltigen Komplexes addiert, läßt Zweifel daran entstehen, ob im Phenyl-dihydrothebain und folglich auch im Thebain Kohlenstoffdoppelbindungen vorhanden sind.

Auch das Verhalten des Phenyl-dihydrothebains gegen Halogen spricht gegen das Vorhandensein von Kohlenstoffdoppelbindungen.

Man kommt also zu dem Schluß, die Untersuchung des Phenyl-dihydrothebains hat zu dem Ergebnis geführt, daß darin keine aliphatischen Doppelbindungen vorhanden sind. Da bei der Bildung dieser Base aus Thebain nichts anderes wie Aufspaltung der Sauerstoffbrücke zu erfolgen scheint, so wäre weiter zu schließen, daß auch im Molekül das Thebains sich keine solche Kohlenstoffdoppelbindung befindet. Versucht man es, für Thebain unter Berücksichtigung der früheren Forschungsergebnisse, insbesondere der vorstehend geschilderten Spaltungen,

---

[1]) *M. Freund* und *E. Speyer*, Ber. d. Deutsch. chem. Ges. Bd. **49**. S. 1299 (1916).

eine Formel ohne aliphatische Doppelbindung aufzustellen, so kann nach *Freund* die folgende in Betracht gezogen werden:

```
                  CH
                //  \
        CH3O.C       CH
             |       ||
             C       C
          /   \\   /   \
         /      C       CH2
       O        |       |
         \      CH      CH
          \   /    \  /    \
            C       CH      N.CH3
            | \C—|————|
            | /  \|     CH2
       CH3O.C     CH
             \   /
              CH2
```

Thebain nach *Freund*.[1])

Obwohl diese Formel mit einem zentralen, an zahlreichen Ringsystemen beteiligten Kohlenstoffatom einen phantastischen Eindruck macht, diskutiert *Freund* dieselbe in Bezug auf das gesamte vorhandene, experimentelle Material. Ohne auf die Diskussion weiter einzugehen sei bemerkt, daß die Formel größere Schwierigkeiten im Gefolge zu haben scheint wie die auf S. 521 angeführte von *Knorr*. Deshalb ist der letzteren der Vorzug zu geben.

Zur weiteren Prüfung auf das Vorhandensein von zwei aliphatischen Doppelbindungen im Thebain, wie sie die *Knorr*sche Formel aufweist, sind von *Freund* und *Speyer*[2]) verschiedene Versuchsreihen mit Thebain, Morphin und Codein ausgeführt worden. Behandelt man Thebain mit konzentriertem Wasserstoffsuperoxyd, so vollzieht sich ein ähnlicher Vorgang, wie ihn *Freund*[3]) früher bei der Einwirkung von Brom auf Thebain beobachtet hat, und welchen man in der Weise deuten kann, daß eine der beiden aliphatischen Doppelbindungen Br—Br, bzw. HO—OH addiert und die intermediär gebildeten Additionsprodukte CH_3Br bzw. CH_3—OH abspalten. Dabei wird im ersten Fall Bromcodeinon (III), im zweiten Oxycodeinon (IV) gebildet.

---

[1]) *Freund*, Ber. d. Deutsch. chem. Ges. Bd. **49**. S. 1292 (1916).
[2]) *Freund* und *Speyer*, Zeitschr. f. angew. Chem. Bd. **30**. S. 530 (1917).
[3]) *M. Freund*, Ber. d. Deutsch. chem. Ges. Bd. **39**. S. 844 (1906).

Thebain — I. → Codein — II. →

Thebain ↙ IV. ↘ III. → Codeinon

Codein ↓ ↑ Codeinon

Thebain: CH_3O, O, CH, CH_2, CH, C, C, $N-CH_3$, $CH_3O.C$, CH_2, CH, CH, CH_2

Codein: O, CH_2, CH, C, $N-CH_3$, H—C, CH_2, HO, CH_2, CH_2

IV.: CH_3O, O, CH_2, CH, CH, C, C, $N-CH_3$, O=C, CH_2, C, CH_2, HO, H

III.: CH_3O, O, CH_2, CH, CH, C, C, $N-CH_3$, O=C, CH, CH_2, C, CH_2, Br, H

Codeinon: CH, CH, C, C, $N-CH_3$, O=C, CH, CH_2, CH_2, CH_2

Letzteres liefert unter Anwendung verschiedener Reduktionsmittel drei isomere Dihydroderivate, von welchen V als Oxycodein, VI als Oxythebainon, VII als Dihydrooxycodeinon bezeichnet worden ist.

V.: CH_3O, O, CH_2, CH, CH, C, C, $N-CH_3$, H—C, CH, CH_2, C, CH_2, HO, HO, H

VI.: CH_3O, HO, CH_2, CH, CH, H—C, C, $N-CH_3$, O=C, CH, CH_2, HO—CH, CH_2

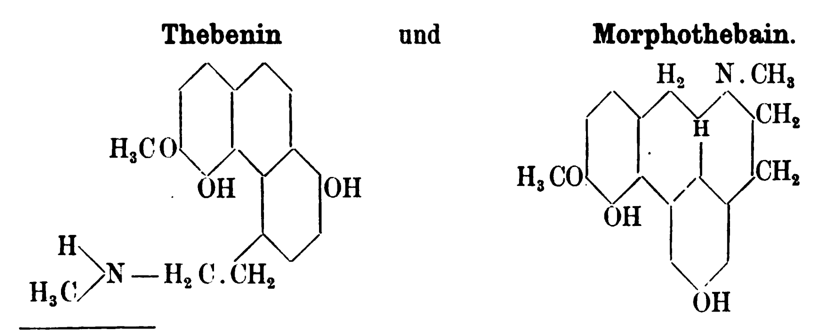
CH_3O CH_2 O CH CH CH C $N-CH_3$ $O=C$ CH_2CH_2 HO—CH CH_2

VII.

Die vielfachen Variationen des Grundkomplexes im Codein und Thebain, welche durch die erwähnten Reaktionen sich ermöglichen ließen, machten eine pharmakologische Untersuchung der erhaltenen Basen erwünscht. Eine derselben, das **Dihydrooxycodeinon VII** wurde in Form ihres Chlorhydrates klinisch geprüft und es zeigte sich, daß die Substanz ein sehr starkes Narkotikum ist, mit dessen Hilfe eine große Anzahl von tief eingreifenden Operationen im Dämmerschlaf mit Erfolg ausgeführt wurden. Auch bei dem Husten von Phthisikern, bei Heuschnupfen und Krampfhusten hat sich das Chlorhydrat, welches den Schutznamen **„Eukodal"** erhalten, außerordentlich bewährt. Das Dihydrooxycodeinon ist unlöslich in Wasser, kristallisiert aus Alkohol in langgestreckten, ausgezackten Säulen, schmilzt bei 220—222°. Das Chlorhydrat dieser Verbindung, das Eukodal, ist ein sehr beständiger Körper, in Wasser leicht löslich. Die Lösung läßt sich ohne Zersetzung durch Erhitzen sterilisieren. Durch Ammoniak, Soda und Alkali wird daraus die freie Base in kristallisiertem Zustand abgeschieden und wird auch von einem Überschuß von Alkali nicht gelöst. Eukodal dient als Narkotikum.[1])

Abbau des Thebains durch Salzsäure,

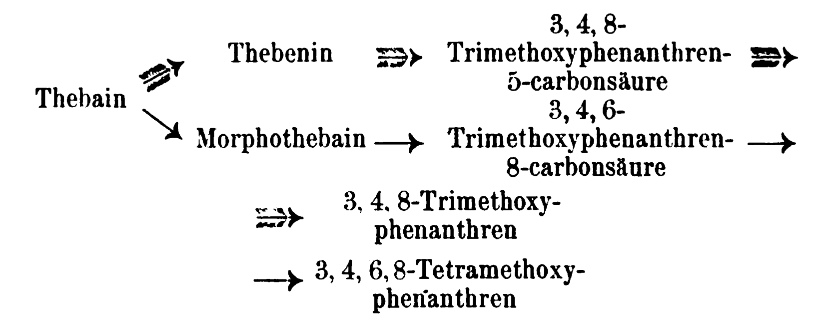
Thebenin und **Morphothebain.**



[1]) *M. Freund* und *E. Speyer*, Münch. med. Wochenschr. Bd. **64**. S. 380 (1917).

Aus Thebain $C_{19}H_{21}NO_3$ können durch Erhitzen mit Salzsäure zwei einander isomere Produkte der Zusammensetzung $C_{18}H_{19}NO_3$ erhalten werden, von denen das eine, das Thebenin nach *Hesse* bei Anwendung verdünnter, das andere, das Morphothebain nach *Roser* und *Howard* bei Anwendung konzentrierter Halogenwasserstoffsäure entsteht. Durch Einwirkung von Salzsäure auf die Morphinalkaloide sind also drei verschiedene Abbauprodukte erhalten worden, nämlich aus Morphin Apomorphin, aus Thebain sowie aus Morphin über das Codeinon Thebenin und Morphothebain.

Thebenin und Morphothebain gewannen erhöhtes Interesse, als *Freund*[1]) sowie *Knorr*[2]) die nahen Beziehungen des Thebains zum Morphin klarlegten und als es *Knorr* gelang, Thebenin und Morphothebain auch aus Morphin über das Codeinon zu bereiten. In eingehenden Untersuchungen stellte *Freund*[1]) fest, daß diese Umwandlungsprodukte Derivate des Phenanthrens darstellen und daß sie beide ein Methoxyl und zwei Hydroxyle enthalten. Er fand ferner, daß Thebenin eine sekundäre Base darstellt, während das Morphothebain den tertiären basischen Charakter der Stammalkaloide aufweist. Die Konstitutionsbestimmung beider wurde schließlich durch ihren Abbau zu verschiedenen Phenanthrenderivaten von *Pschorr* und seinen Mitarbeitern durchgeführt.



Zur Darstellung des Thebenins[3]) wird Thebain mit Salzsäure vom spezifischen Gewicht 1,07 etwa 2 Minuten im Sieden erhalten und dann gut abgekühlt; die ausgeschiedene gelbe Masse wird aus heißem Wasser umkristallisiert, wobei reines Thebeninhydrochlorid erhalten wird. Die aus dem Hydrochlorid mit Natriumsulfit abgeschiedene freie Base ist amorph, in Äther und Benzol unlöslich, in kochendem Alkohol schwer löslich.

Läßt man statt wässeriger Salzsäure methylalkoholische auf Thebain einwirken, so erhält man ein in der Hydroxylgruppe, die in Stellung

---

1) *Freund*, Ber. d. Deutsch. chem. Ges. Bd. **30**. S. 1357 (1897); Bd. **32**. S. 168 (1899).

2) *Knorr*, Ber. d. Deutsch. chem. Ges. Bd. **36**. S. 3074 (1903).

3) *Hesse*, Ann. d. Chem. Bd. **153**. S. 69 (1870).

8 steht, methyliertes Thebenin, Methebenin genannt, mit dem der Abbau des Thebenins am besten durchgeführt wird.

Abbau des Methebenins zum 3-, 4-, 8-Trimethoxyphenanthren.[1])

Zur Gewinnung des Methebenins wird die Lösung von 10 *g* Thebain in 15 *cm*³ Methylalkohol mit 15 *cm*³ methylalkoholischer Salzsäure (spezifisches Gewicht 1,0) 3 Stunden am Rückflußkühler erhitzt. Beim Erkalten beginnt alsbald die kristallinische Abscheidung des Reaktionsproduktes, die durch Reiben und Eiskühlung beschleunigt wird. Der erhaltene Kristallbrei wird alsdann auf Ton gebracht, mit wenig Alkohol gewaschen und aus wässerigem Alkohol umkristallisiert. Die Ausbeute aus je 10 *g* Thebain beträgt 5 *g* = 45% der Theorie. Das Chlorhydrat schmilzt bei 245°. Aus der wässerigen Lösung des Chlorhydrates wird durch Natronlauge, Soda und Ammoniak die Base gefällt, die sich aus Alkohol kristallinisch abscheidet und bei 165—167° schmilzt.

Die Methylierung des Methebenins geschieht folgendermaßen: Die Lösung von 10 *g* Methebeninchlorhydrat in 30 *cm*³ Wasser wird mit 9 *cm*³ 30%iger Natronlauge versetzt und zur feineren Verteilung der abgeschiedenen Masse gut umgeschüttelt. Auf allmähliche Zugabe von 10 *cm*³ Dimethylsulfat tritt unter Erwärmen Lösung ein, beim Erkalten scheiden sich feine Nadeln ab. Nach Abkühlen in Eis filtriert man ab und wäscht mit wenig Wasser. Das Produkt entsteht in einer Ausbeute von 80—90% der Theorie und läßt sich leicht durch Umkristallisieren aus Wasser oder 12 Teilen Alkohol erhalten. Das Dimethebeninsulfatmethylat $C_{23}H_{31}O_7NS$ zeigt den Zersetzungspunkt 277°. Versetzen der wässerigen Lösung mit Jodkalium liefert das bei 248° schmelzende Jodmethylat des Dimethebenins.

Zur Zersetzung des Sulfatmethylates werden 10 *g* der Substanz mit 160 *cm*³ etwa 5%iger alkoholischer Kalilauge 4 Stunden am Rückflußkühler gekocht, wobei reichlich Trimethylamin entweicht. Die hierauf mit 250 *cm*³ Wasser versetzte Lösung läßt man mehrere Stunden stehen, bis der aus 3, 4, 8-Trimethoxy-5-vinylphenanthren bestehende Niederschlag sich abgesetzt hat. Das Produkt ist nach dem Abfiltrieren und Waschen mit Wasser zur weiteren Verarbeitung genügend rein. Die Ausbeute ist fast quantitativ. Nach dem Umkristallisieren aus etwa 12 Teilen Alkohol besitzt die Substanz den Schmelzpunkt von 122,5°.

Bei der Oxydation der Vinylverbindung werden die relativ besten Ausbeuten erzielt, wenn man die Lösung von 4 *g* Substanz in 200 *cm*³ Aceton mit 8 *g* gepulvertem Kaliumpermanganat 16 Stunden schüttelt und dabei durch Verwendung einer Kühlschlange mit Wasser kühlt. Die Lösung wird filtriert und der Manganschlamm,

[1]) *Pschorr*, Ann. d. Chem. Bd. **373**. S. 69 (1910).

der das Kaliumsalz der Trimethoxyphenanthrencarbonsäure enthält, viermal mit etwa 50 cm^3 Wasser ausgekocht. Die Auszüge werden nach dem Filtrieren vereinigt und angesäuert. Die Ausbeute an der in Flocken ausfallenden Säure beträgt etwa 37% der Theorie. Vor der Weiterverarbeitung wird das Rohprodukt einmal aus Methylalkohol umkristallisiert. Die 3, 4, 8-Trimethoxyphenanthren-5-carbonsäure, die in Nadeln kristallisiert, schmilzt bei 224—226°.

Zur Spaltung der Säure in Kohlendioxyd und 3, 4, 8-Trimethoxyphenanthren wird sie im Vakuum im Paraffinbade wenig über ihren Schmelzpunkt erhitzt, bis die Gasentwicklung beendet ist. Die dunkelbraune Schmelze löst man in Chloroform und versetzt mit reichlich Äther, solange noch braune Flocken dabei ausfallen. Die filtrierte Lösung wird mit verdünntem Ammoniak durchgeschüttelt, um eventuell unverändert gebliebene Carbonsäure zu entfernen. Die Ätherchloroformlösung schüttelt man mit Wasser durch, trocknet sie mit Pottasche, entfärbt mit Tierkohle und erhält nach dem Verdampfen etwa 0,8 *g* der angewandten Gewichtsmenge der Säure an einem von Kristallen durchsetzten Öl. Dieses wird zur weiteren Reinigung bei 10 *mm* Druck destilliert, dabei geht bis 270° ein hellgelbes, bald erstarrendes Öl über, das leicht von Chloroform und Äther aufgenommen wird. Die mit Tierkohle entfärbte Lösung hinterläßt nach dem Verdampfen etwa ein Drittel der angewandten Säuremenge an bald kristallisierendem Öl, das in 40 Teilen Methylalkohol aufgenommen wird. Nach Einengen auf ein Viertel des Volumens kristallisieren glänzende Blättchen des 3, 4, 8-Trimethoxyphenanthrens vom Schmelzpunkt 138°, das von *Pschorr*[1]) und *Busch* synthetisch dargestellt wurde.

Darstellung des Morphothebains.

Zur Darstellung des Morphothebainchlorhydrates werden je 10 *g* Thebain mit 50 cm^3 38%iger Salzsäure im Rohr 3 Stunden im kochenden Wasserbade erhitzt. Das ausgeschiedene, sogenannte „saure Chlorhydrat" wird nach dem Auswaschen mit konzentrierter Salzsäure durch Kochen mit Alkohol in „neutrales Chlorid" verwandelt und ist zur weiteren Verarbeitung genügend rein. Das aus dem salzsauren Salz durch Sodalösung gefällte und nach dem Waschen mit Wasser aus Methylalkohol umkristallisierte Morphothebain schmilzt bei 197°.

Abbau des Morphothebains zum 3-, 4-, 6-, 8-Tetramethoxyphenanthren.[2])

Dimethyl-morphothebainmethin-jodmethylat. Man kann dieses Jodmethylat des vollständig methylierten Morphothebains leicht auf folgende Weise gewinnen. 10 *g* salzsaures Morphothebain

[1]) *Pschorr* und *Busch*, Ber. d. Deutsch. chem. Ges. Bd. **40**. S. 2001 (1907).

[2]) *Knorr* und *Pschorr*, Ber. d. Deutsch. chem. Ges. Bd. **38**. S. 3153 (1905). — *Pschorr*, Ann. d. Chem. Bd. **382**. S. 50 (1911).

werden mit der Auflösung von 3 *g* Natrium in 120 cm^3 Methylalkohol und mit 21 *g* Jodmethyl 4—5 Stunden im Wasserbade erhitzt. Aus den Einschlußröhren wird vor dem Zuschmelzen die Luft durch Stickstoff verdrängt. Der Rohrinhalt reagiert nach dem Erhitzen neutral und stellt einen gelben Kristallbrei dar. Nach Zusatz des doppelten Volumens Wasser wird der Methylalkohol weggekocht, der Kristallbrei abgesogen, mit Wasser gut ausgewaschen und aus 50%iger Essigsäure umkristallisiert. Man erhält das Jodmethylat auf diese Weise in nahezu theoretischer Ausbeute in Form von schimmernden Kristallblättchen, die bei 266—268° unter Schwärzung schmelzen.

Zerlegung des Dimethyl-morphothebainmethin-jodmethylates mit Natronlauge. Lösungen von je 3 *g* des Jodmethylates in 450 cm^3 heißem Wasser bleiben auf Zusatz von 200 cm^3 33%iger Natronlauge zunächst klar, trüben sich aber beim Kochen; dabei entweicht Trimethylamin im raschen Strome, gleichzeitig scheidet sich ein auf der Lauge aufschwimmendes Öl ab. Nach 10 bis 15 Minuten ist die Zersetzung beendet. Das Öl erstarrt nach dem Erkalten zu einem schwarzen, glasigen Klumpen. Das zerkleinerte Produkt läßt sich durch Auskochen mit absolutem Alkohol in zwei Substanzen trennen. Der lösliche, niedrig schmelzende Anteil ist 3, 4, 6-Trimethoxy-8-vinylphenanthren, der unlösliche, hochschmelzende ein Polymerisationsprodukt desselben. Ersteres gewinnt man durch Lösen in Alkohol und allmählichen Wasserzusatz zur alkoholischen Lösung in Prismen vom Schmelzpunkt 60—61°.

3, 4, 6-Trimethoxyphenanthren-8-carbonsäure. Je 1 *g* Trimethoxyvinyl-phenanthren wird, gelöst in 100 cm^3 Aceton, mit je 2 *g* Kaliumpermanganat in 100 cm^3 Wasser oxydiert. Die Oxydation verläuft auch ohne äußere Wärmezufuhr sehr rasch und ist nach etwa 15 Minuten beendet. Nach dem Abfiltrieren des Mangansuperoxyds wird mit etwas Wasser verdünnt, dann das Aceton durch Kochen verjagt, eine geringe Trübung aus der Lösung durch Ausäthern entfernt und schließlich die Carbonsäure durch Zusatz von Salzsäure als flockiger, kristallinischer Niederschlag ausgefällt. Sie wird mit Äther gesammelt und aus verdünnter Essigsäure umkristallisiert. Man erhält so 0,6 *g* Säure in feinen, gelben Nadeln vom Schmelzpunkt 201°.

Die Konstitutionsbestimmung der Säure gelang *Pschorr* und *Rettberg* in der Weise, daß sie dieselbe nach der Methode von *Curtius* in das zugehörige Amin verwandelten und dann den Aminrest durch Methoxyl ersetzten

$$C_{14}H_6(OCH_3)_3.COOH \longrightarrow C_{14}H_6(OCH_3)_3.NH_2 \longrightarrow C_{14}H_6(OCH_3)_4$$

Das so erhaltene Tetramethoxyphenanthren erwies sich identisch mit dem auf synthetischem Wege von *Pschorr* und *Knöffler* hergestellten 3, 4, 6, 8-Tetramethoxyphenanthren und damit war seine Konstitution und weiter diejenige der Carbonsäure und des Morphothebains bewiesen.

Umwandlung der Trimethoxyphenanthren-carbonsäure in 3, 4, 6, 8-Tetramethoxyphenanthren.[1])

Der Weg führt, wie vorstehend erwähnt, nach der Methode von *Curtius* über das zugehörige Amin durch folgende Zwischenprodukte.

Der Methylester der Trimethoxyphenanthrencarbonsäure $C_{19}H_{18}O_5$ wird durch Kochen der Säure mit Methylalkohol unter Zusatz von Schwefelsäure leicht erhalten. Aus 15 bis 20 Teilen Methylalkohol umkristallisiert, besteht er aus feinen gelblichen Nadeln, die bei 101—102° schmelzen. Das Hydrazid der Säure $C_{19}H_{18}O_4N_2$ entsteht bei 18stündigem Erhitzen des Esters mit der gleichen Menge Alkohol und gleicher Menge 100%igem Hydrazinhydrat auf 105°. Der zu gelben Kristallen erstarrte Rohrinhalt ergibt in einer Ausbeute von 75—80% der Theorie nach dem Umkristallisieren aus 20 Teilen Alkohol farblose, lange Nadeln des Hydrazids vom Schmelzpunkt 176—177°. Zur Bildung des Urethans wird die warme Lösung von 3 *g* Hydrazid in 100 *cm*³ Alkohol rasch zur Erzielung feiner Abscheidung auf 0° abgekühlt und dann mit 100 *cm*³ alkoholischer 3 n-Salzsäure und 6 *cm*³ frisch destilliertem Amylnitrit versetzt. Das farblose Hydrazid verwandelt sich in kurzer Zeit in das gelbe Azid. Man erwärmt dieses mit 20 *cm*³ Alkohol bis zur Beendigung der Stickstoffentwickelung. Beim Abkühlen kristallisiert das Urethan in einer Ausbeute von etwa 70% der Theorie in langen Nadeln, die bei 137—138° schmelzen und in 10 Teilen Alkohol löslich sind. Durch vierstündiges Erhitzen der Lösung von 2 *g* Urethan in 20 *cm*³ 10%igem alkoholischem Ammoniak auf 150° erfolgt die Spaltung zum Trimethoxyphenanthrenamin, dessen Chlorhydrat aus der gut abgekühlten Reaktionsflüssigkeit durch Salzsäure gefällt wird. Durch Umkristallisieren aus 40 Teilen sehr verdünnter Salzsäure erhält man es in langen Nadeln, die von 250° ab sich zersetzen.

Die Umwandlung des Amins in das Phenanthrol über das Diazoniumsalz gelingt am besten, wenn man je 1 *g* des Chlorhydrates in 100 *cm*³ 50%iger Essigsäure löst, 25 *cm*³ 5 n-Schwefelsäure zugibt und nach gutem Kühlen mit 8 *cm*³ ½ n-Nitritlösung diazotiert. Nach kurzem Stehen wird die kalte rotgefärbte Lösung mit 100 *cm*³ Eisessig und 25 *cm*³ 20%iger wässeriger schwefliger Säure versetzt und auf dem Wasserbade bis zur Beendigung der Stickstoffentwickelung erwärmt, sodann mit 500 *cm*³ Wasser verdünnt und wiederholt ausgeäthert. Die ätherische Lösung wird mit Bicarbonatlösung bis zur bleibenden alkalischen Reaktion durchgeschüttelt, mit Carbonat getrocknet und auf etwa 50 *cm*³ eingeengt. Nach Zugabe von 50 *cm*³ stark verdünnter Natronlauge wird der Äther verjagt und die alkalische Lösung zur Umwandlung in Tetramethoxyphenanthren verwandt. Nach der normalen Methylierung mit Dimethylsul-

[1]) *Pschorr* und *Rettberg*, Ann. d. Chem. Bd. **373**. S. 64 (1910).

fat resultiert eine milchig getrübte Flüssigkeit, die ausgeäthert wird. Die getrocknete Ätherlösung hinterläßt nach dem Verdampfen ein hellgelbes Öl, das beim Anreiben mit Äther kristallinisch erstarrt. Die Reinigung kann durch wiederholtes Umkristallisieren aus Methylalkohol oder besser durch einmalige Destillation im Vakuum bei 10 *mm* Druck erfolgen. Das Destillat liefert beim Umkristallisieren glänzende, flache Nadeln, die bei 108—109° schmelzen.

Synthesen.

I. Abbauprodukte der Morphiumalkaloide.

R. Pschorr und seine Mitarbeiter haben auf synthetischem Wege die wichtigsten Phenanthrenderivate, deren Gewinnung beim Abbau des Morphins und Thebains im Vorstehenden geschildert wurde, dargestellt und dadurch deren Struktur bewiesen oder sichergestellt. Denn es können nach dieser Synthese aus einfachen Verbindungen von bekanntem Bau unter milden Versuchsbedingungen Reaktionsprodukte von unzweifelhafter Konstitution gewonnen werden. Diese allgemeine Synthese, die zum Phenanthren und seinen Derivaten führt, besteht in ihrem einfachsten Fall in folgendem[1]:

Analog der schon seit längerer Zeit bekannten Bildung der Phenylzimtsäure erhält man durch Kondensation von o-Nitrobenzaldehyd mit phenylessigsaurem Natrium bei Gegenwart von Essigsäureanhydrid die α-Phenyl-o-nitrozimtsäure:

$$NO_2.C_6H_4.CHO + COOH.CH_2.C_6H_5 = O_2N.C_6H_4.\underset{H}{C}:\underset{C_6H_5}{C}.COOH + H_2O$$

O-Nitrobenzoldehyd — Phenylessigsäure — α-Phenyl-O-Nitrozimtsäure

Die Diazoverbindung der hieraus durch Reduktion gewonnenen α-Phenyl-o-amidozimtsäure spaltet in schwefelsaurer Lösung beim Schütteln mit Kupferpulver Stickstoff und Wasser ab unter Bildung von 10-Phenanthrencarbonsäure. Durch Destillation geht die Carbonsäure unter Kohlensäureabspaltung in Phenanthren über.

H — COOH; C = C; NNOH, H → H COOH; C C (Phenanthrencarbonsäure)

Dieses Verfahren ist zur Gewinnung einer größeren Anzahl von Phenanthrenderivaten geeignet, denn an Stelle des Nitrobenzaldehyds

[1] *Pschorr,* Ber. d. Deutsch. chem. Ges. Bd. 29. S. 496 (1896).

und der Phenylessigsäure lassen sich deren Substitutionsprodukte verwenden. *Pschorr* hat denn auch gemeinschaftlich mit seinen Schülern die Phenanthrensubstitutionsprodukte dargestellt, die als Spaltungsprodukte von Alkaloiden Interesse beanspruchen [1]), so das Thebaol, das Methylmorphol, das aus Codeinon gewonnene 3, 4, 6-Trimethoxyphenanthren, das durch Abbau von Apomorphin erhaltene 3, 4, 8-Trimethoxy-phenanthren und das aus Morphothebain entstehende 3, 4, 6, 8-Tetramethoxyphenanthren.

Wir wollen als Beispiel zunächst behandeln die

Synthese des Dimethylmorphols [2]),

durch die bewiesen wurde, daß in dem wichtigen Morphinspaltungsprodukt Morphol das 3, 4-Dioxyphenanthren vorliegt. Als Ausgangsmaterial dienten vicinaler o-Nitrovanillinmethyläther und phenylessigsaures Natrium, welche nach der *Perkin*schen Reaktion zu α-Phenyl-2-nitro-3,4-dimethoxyzimtsäure kondensiert werden. Die Diazoverbindung der entsprechenden Aminosäure verliert in schwefelsaurer Lösung Stickstoff und Wasser, unter Bildung von 3,4-Dimethoxyphenanthren-9-carbonsäure, welche dann bei der Destillation in Kohlensäure und 3,4-Dimethoxyphenanthren (Dimethylmorphol) zerfällt.

CHO, .NO$_2$, OCH$_3$ OCH$_3$ + H$_2$C, COOH → OCH$_3$ OCH$_3$

(α)-Phenyl-2-nitro-3,4-dimethoxyzimtsäure
$C_6H_2(CH:C[COOH]C_6H_5)(NO_2)(OCH_3)_2[1:2:3:4]$.

16 *g* bei 120° getrocknetes phenylessigsaures Natrium und 21 *g* vicinaler o-Nitrovanillinmethyläther werden in 105 *cm*^{3} Essigsäureanhydrid eingetragen. Das Gemenge verwandelt sich beim Durchschütteln in eine schleimige Masse und bildet nach 22—24stündigem Erhitzen eine rotbraune Lösung, die beim Erkalten kristallinisch erstarrt. Durch Erwärmen mit der dem angewandten Essigsäureanhydrid gleichen Menge Wasser wird eine klare Lösung erzielt, aus welcher sich beim Abkühlen die substituierte Zimtsäure in schwach gelb gefärbten Kristallen abscheidet. Die Ausbeute beträgt zirka 70% der Theorie.

Um die Säure von einem gleichzeitig gebildeten Stilbenderivat zu trennen, wird das Rohprodukt in Ammoniak gelöst und die filtrierte

---

[1]) *Pschorr* und Mitarbeiter, Ber. d. Deutsch. chem. Ges. Bd. **35**. S. 4400, 4410 (1902); Bd. **33**. S. 1810, 1824 (1900); Bd. **40**. S. 2001 (1907); Ann. d. Chemie. Bd. **373**. S. 75 (1910); Bd. **382**. S. 50 (1911).

[2]) *Pschorr* und *Sumuleanu*, Ber. d. Deutsch. chem. Ges. Bd. **33**. S. 1811 (1900).

Lösung mit Säuren gefällt. Durch Umkristallisieren aus verdünntem Alkohol (1 Teil Substanz in 28 Teilen Alkohol und 14 Teilen Wasser) oder verdünnter Essigsäure erhält man das Produkt in schwach gelb gefärbten Nadeln oder Stäbchen, die den Schmelzpunkt 225° (korr.) zeigen und sich am Licht allmählich rotbraun färben.

Die Säure ist leicht löslich in Aceton, heißem Alkohol oder Eisessig, schwerer in Äther, Benzol, Chloroform, fast unlöslich in Wasser oder Ligroin.

(α)-Phenyl-2-amino-3,4-dimethoxyzimtsäure
$C_6H_2(CH:C[COOH]C_6H_5)(NH_2)(OCH_3)_2$ [1:2:3:4].

Die Lösung von 200 *g* Eisensulfat in 600 *cm*³ Wasser wird mit 800 *cm*³ konzentriertem Ammoniak versetzt und erhitzt. Sobald diese Reduktionsmischung auf 93° erwärmt ist, trägt man 33 *g* Nitrosäure, in 200 *cm*³ verdünntem Ammoniak gelöst, allmählich ein und digeriert noch kurze Zeit auf dem Wasserbade. Aus der vom Eisenschlamm heiß filtrierten und sodann abgekühlten Lösung scheidet sich beim Ansäuern die Aminosäure in gelblichen Flocken ab. Durch Umkristallisieren aus der 40fachen Menge heißem Alkohol erhält man sie in flachen, gelblichen Prismen vom Schmelzpunkt 179° (korr.). Dieselben sind leicht löslich in Äther, Aceton, Eisessig, Chloroform, heißem Benzol, schwer löslich in heißem Wasser, unlöslich in Ligroin. Ausbeute zirka 70% der Theorie.

3,4-Dimethoxy-phenanthren-9-carbonsäure
(Dimethylmorphol-9-carbonsäure).

Versetzt man die diazotierte Lösung von 1 Teil Aminosäure in 40 Teilen 13%iger Schwefelsäure nach dem Filtrieren mit molekularem Kupferpulver, so beginnt sofort eine lebhafte Gasentwicklung. Die Zersetzung der Diazoverbindung ist beendet, sobald die überstehende Flüssigkeit eine ausgesprochene blaugrüne Färbung angenommen hat.

Die gebildete Phenanthrencarbonsäure wird mit dem Kupferpulver auf dem Filter gesammelt und in Natronlauge suspendiert. Aus der filtrierten alkalischen Lösung erhält man auf Säurezusatz einen amorphen, grau gefärbten Niederschlag, der sich leicht durch Umkristallisieren aus heißem Alkohol (Löslichkeit zirka 1:40) unter Zusatz von Tierkohle reinigen läßt.

Die Dimethylmorpholcarbonsäure kristallisiert in feinen, schwach gelb gefärbten Nadeln vom Schmelzpunkt 227—228° (korr.), sie löst sich leicht in Aceton, heißem Eisessig, weniger leicht in Äther, Benzol und ist unlöslich in Wasser oder Ligroin. Ausbeute 70—80% der Theorie.

---

[1]) Bereitet nach *Gattermann,* Ber. d. Deutsch. chem. Ges. Bd. 23. S. 1218 (1890).

3, 4-Dimethoxyphenanthren (Dimethylmorphol).

Die Abspaltung von Kohlendioxyd aus der Dimethylmorpholcarbonsäure gelingt am besten durch Destillation der letzteren im Vakuum bei zirka 300 *mm* Druck. Die Destillation wird am zweckmäßigsten in einem Kölbchen mit niedrig angesetztem Abflußrohr und angeschmolzener Vorlage ausgeführt. Das Destillat erstarrt beim Übergießen mit Äther zu einer farblosen, festen Masse, die sich allmählich in Äther löst. Um unverändert gebliebene Carbonsäure zu entfernen, schüttelt man die ätherische Lösung mit verdünntem Ammoniak durch und erhält das Dimethylmorphol nach Verdampfen des Äthers als schwer kristallisierendes, rötliches Öl, welches zur weiteren Reinigung im Vakuum fraktioniert wird. Die reine Substanz geht unter 112 mm Druck bei 298—303° (132 *mm* bei 305—310°) als hellgelbes, zähflüssiges Öl über, das beim Reiben bald kristallinisch erstarrt. Nach dem Abpressen auf Ton und Lösen in wenig Alkohol scheiden sich auf vorsichtigen Zusatz von Wasser farblose, glänzende Kriställchen ab, die unter dem Mikroskop als annähernd quadratische Blättchen mit abgeschrägten Ecken erscheinen. Die Substanz schmilzt bei 44°, sie ist leicht löslich in den gebräuchlichen organischen Lösungsmitteln und kaum löslich in Wasser.

Bringt man zur konzentrierten alkoholischen Lösung des reinen Dimethylmorphols ungefähr das $1^1/_2$—2fache der berechneten Menge 5%iger alkoholischer Pikrinsäurelösung, so scheidet sich sofort das Pikrat des Dimethylmorphols in rubinroten Kristallen ab, die den Schmelzpunkt 105—106° besitzen. Schon geringe Verunreinigungen drücken jedoch den Schmelzpunkt um 10—15° herunter.

Synthese von 3,4-Dioxyphenanthren (Morphol).[1]

H. Dakin hat eine eigenartige Reaktion aufgefunden, bei welcher unter bestimmten Bedingungen durch Oxydation von Oxyderivaten des Benzaldehyds und Acetophenons mehrwertige Phenole entstehen.[2])

Durch Anwendung dieses Verfahrens von *Dakin* auf 3-Phenanthrol-4-aldehyd[3]) erhält man 3,4-Dioxyphenanthren (Morphol), das damit zum ersten Male synthetisch gewonnen wurde. Aus diesem entsteht bei der Oxydation nach *Willstätter* und *Pfannenstiel*[4]) 3,4-Phenanthrenchinon.

---

[1]) *G. Barger*, Journ. Chem. Soc. Bd. **113**. S. 218 (1918); Chem. Zentralbl. 1919. I. 537.

[2]) *K. D. Dakin*, Amer. Chem. Journ. Bd. **42**. S. 477 (1910); Chem. Zentralbl. 1910. I. 634.

[3]) *J. W. Smith*, Journ. Chem. Soc. Bd. **109**. S. 568 (1916); Chem. Zentralbl. 1916. II. 486.

[4]) *R. Willstätter* und *A. Pfannenstiel*, Ber. d. Deutschen chem. Ges. Bd. **37**. S. 4744 (1904).

3,4-Dioxyphenanthren (Morphol), entsteht aus 1,11 *g* 3-Phenanthrol-4-aldehyd in 10 cm^3 Pyridin beim Eintropfen von 0,55 cm^3 30,8%igem Wasserstoffperoxyd und 0,45 cm^3 12,5-n. Kalilauge; man kocht einige Sekunden, kühlt ab, säuert mit Salzsäure an und zieht mit Äther aus; das aus Wasser und Petroläther umkristallisierte Produkt wird durch Sublimation im Vakuum bei 130° farblos erhalten; Schmelzpunkt 142°; läßt sich ferner durch das Diacetylderivat und den Dimethyläther identifizieren.

3,4-Phenanthrachinon, $C_{14}H_8O_2$, aus Morphol in Äther bei kurzem Schütteln mit Silberoxyd in Gegenwart von wasserfreiem Natriumsulfat bildet rote Prismen aus Benzol, wird bei 125—130° schwarz und schmilzt bei schnellem Erhitzen bei etwa 132—133°; gibt die *Laubenheimer*sche Reaktion nicht; Schwefeldioxyd reduziert zu Morphol.

Synthese des durch Abbau von Morphothebain erhaltenen 3, 4, 6, 8-Tetramethoxyphenanthrens.[1])

Als Ausgangsmaterialien dienten vic. o-Nitrovanillinmethyläther und 2,4-Dimethoxyphenylessigsäure, welch letztere aus dem Dimethyläther des Resorcinaldehyds erhalten worden ist. Die *Perkin*sche Reaktion führt zunächst zum entsprechenden o-Nitrozimtsäurederivat (I), dessen Reduktion eine Aminosäure ergibt, deren Ammoniumsalz (II) beim Verkochen die 3, 4, 6, 8-Tetramethoxyphenanthren-9-carbonsäure (III) liefert. Aus ihr kann durch Erhitzen der Lösung in Eisessig unter Abspaltung von Kohlensäure das Tetramethoxyphenanthren gewonnen werden.

CHO; H_3CO; H_3CO; NO_2 + CH_2—COOH; OCH_3; OCH_3 → I: CH; C—COOH; H_3CO; H_3CO; NO_2; OCH_3; OCH_3

II: CH; COOH; H_3CO; H_3CO; N_2:Cl :H:; OCH_3; OCH_3 → III: COOH; 9; H_3CO 3; 4; H_3CO; 8 OCH_3; 6 OCH_3

[1]) *R. Pschorr* und *G. Knöffler*, Ann. d. Chem. Bd. 382. S. 50 (1911).

Die zur Synthese nötige Dimethoxyphenylessigsäure wird nach *Erlenmeyer* [1]) über die Dimethoxyphenylbrenztraubensäure bereitet.

Zunächst werden 60 *g* Dimethoxybenzaldehyd, 64 *g* Hippursäure und 30 *g* wasserfreies Natriumacetat mit 110 cm^3 Essigsäureanhydrid so lange erhitzt, bis die Masse erstarrt. Nach Durchwaschen mit wenig Alkohol und Auskochen mit 1 *l* Wasser ist das erhaltene innere Anhydrid der Benzoylaminodimethoxyzimtsäure zur Weiterverarbeitung genügend rein.

Durch mehrstündiges Kochen des Anhydrids mit der vierfachen Menge 10%iger Natronlauge findet unter Ammoniakentwicklung die Zerlegung des Anhydrids unter Bildung der Dimethoxyphenylbrenztraubensäure statt. Diese läßt sich nach dem Ansäuern der Lösung nur unter großen Verlusten von der gleichzeitig bei der Spaltung entstandenen Benzoesäure trennen. Es ist zweckmäßig, die Isolierung der Brenztraubensäure zu umgehen und die alkalische Lösung direkt der Oxydation zu unterwerfen. 40 *g* des Anhydrids werden mit 300 cm^3 10%iger Natronlauge bis zur Beendigung der Ammoniakentwicklung (etwa 5 Stunden) am Rückflußkühler gekocht. Nach dem Abkühlen versetzt man mit 250 cm^3 3%igem Wasserstoffsuperoxyd, säuert nach 20stündigem Stehen an und äthert wiederholt aus. Nach dem Einengen der über Natriumsulfat getrockneten ätherischen Lösung auf etwa 180 cm^3 kristallisiert nach längerem Stehen in Eis etwa die Hälfte der Dimethoxyphenylessigsäure aus, die mit einem Gemisch von gleichen Teilen Äther und Petroläther gewaschen wird.

Der Schmelzpunkt der in Nadeln kristallisierenden Säure liegt bei 113° (korr.), sie ist leicht löslich in Methyl- oder Äthylalkohol, schwerer in Äther, fast unlöslich in Wasser.

(α)-2,4-Dimethoxyphenyl-2-nitro-3,4-dimethoxyzimtsäure. 10 *g* bei 95° im Vakuum getrocknetes dimethoxyphenylessigsaures Natrium werden mit der gleichen Menge vic. o-Nitrovanillinmethyläther verrieben und mit 50 cm^3 Essigsäureanhydrid drei Tage im Einschlußrohr auf 105—110° erhitzt, wobei mehrmals in der Hitze durchzuschütteln ist. Das beim Erkalten strahlig kristallisierende Reaktionsprodukt spült man mit 100 cm^3 heißem Wasser und etwas Eisessig in einen Fraktionierkolben und dampft bei 50—60° im Vakuum ein. Wird der erstarrende Rückstand mit 100 cm^3 verdünntem Ammoniak und Äther übergossen und durchgeschüttelt, so bleibt das in Wasser schwer lösliche Ammoniumsalz der Tetramethoxyphenylzimtsäure ungelöst, während alle Beimengungen (unveränderte Ausgangsmaterialien und Nebenprodukte) teils vom Äther, teils vom wässerigen Ammoniak leicht aufgenommen werden. Nach einmaligem Umkristallisieren aus 25 cm^3 verdünntem Ammoniak erhält man das Ammoniaksalz

---

[1]) Ann. d. Chem. Bd. 275. S. 3 (1893).

in Blättchen, die zur Weiterverarbeitung genügend rein sind. Ausbeute etwa 40% der Theorie.

Die aus dem Salz in Freiheit gesetzte Säure bildet gelbliche Blättchen oder Tafeln, die bei 232° (korr.) schmelzen. Sie sind wenig in Äther, leichter in heißem Alkohol löslich und unlöslich in Wasser.

(α)-2,4 - Dimethoxyphenyl - 2-amino - 3,4 - dimethoxyzimtsäure. Zu dem auf 98° erhitzten Reduktionsgemisch, das aus 14 *g* Eisensulfat, 35 *cm*³ Wasser und 35 *cm*³ konzentriertem Ammoniak bereitet wird, trägt man die warme Lösung von 3,2 *g* Nitrosäure in 70 *cm*³ verdünntem Ammoniak allmählich ein und erhitzt auf dem Wasserbade noch etwa ½ Stunde. Das vom Eisenschlamm befreite Filtrat wird stark abgekühlt, mit wenig Äther überschichtet und unter Kühlen vorsichtig unter Vermeidung eines zu großen Überschusses angesäuert. Beim Reiben fällt die Aminosäure feinkörnig aus, sie kristallisiert aus 15 Teilen Methylalkohol in gelben, bei 207—208° schmelzenden Würfeln.

3, 4, 6, 8-Tetramethoxyphenanthren-9-carbonsäure. Man löst 1 *g* Aminosäure in 20 *cm*³ Methylalkohol, versetzt mit 10 *cm*³ verdünnter Schwefelsäure und fügt unter Kühlung 4,5 *cm*³ n-Natriumnitritlösung zu, wobei die Lösung sich rot färbt. Nach Zusatz von 20 *cm*³ Wasser und Erwärmen auf dem Wasserbad tritt alsbald Gasentwicklung auf, während die Flüssigkeit sich entfärbt. Sobald in der Wärme Kristallisation beginnt, wird das Erhitzen unterbrochen, man läßt langsam abkühlen und saugt die mäßig warme Lösung ab, sobald sie sich milchig zu trüben beginnt. (Die Mutterlauge wird auf ein Nebenprodukt weiterverarbeitet.) Die abgeschiedene Substanz liefert nach dem Umkristallisieren aus Methylalkohol die in Blättchen kristallisierende, bei 226° (korr.) schmelzende Tetramethoxyphenanthrencarbonsäure. Die Ausbeute beträgt 30% der Theorie. Die reine Säure ist in etwa 40 Teilen heißem Methylalkohol löslich.

3, 4, 6, 8-Tetramethoxyphenanthren. 1 *g* der Tetramethoxyphenanthrencarbonsäure wird mit 20 *cm*³ Eisessig etwa 20 Stunden im Rohr auf 240° erhitzt. Die Reaktionsmasse nimmt man mit verdünntem Ammoniak und Äther auf, trennt die beiden Schichten und dampft die ätherische Lösung nach Abfiltrieren einer Suspension und nach dem Trocknen über Kaliumcarbonat ein. Dabei, sowie bei wiederholtem Aufnehmen des Ätherrückstandes scheidet sich ein in Äther schwer lösliches Produkt ab, das mit der vorgenannten Suspension vereinigt und weiter verarbeitet wird. Sobald sich der Ätherrückstand (etwa 0,3 *g*) als völlig löslich in Äther erweist, nimmt man ihn mit wenig Alkohol auf und erwärmt mit 4 *cm*³ n/5-Pikrinsäurelösung. Das beim Abkühlen sich abscheidende dunkelrote Pikrat zeigt schon nach einmaligem Umkristallisieren den für das aus Morphothebain erhaltene Tetramethoxyphenanthrenpikrat geforderten Schmelzpunkt 147°.

Das bei Zerlegung des Pikrates mit Ammoniak erhaltene, durch Ausäthern isolierte Produkt geht unter 11 *mm* Druck bei 250—275° als hellgelbes Öl über, das bald erstarrt. Aus Methylalkohol (1:10) umkristalisiert, bildet das 3, 4, 6, 8-Tetramethoxyphenanthren glänzende Blättchen, die ebenso wie die Mischprobe mit dem Abbauprodukt des Morphothebains bei 108° schmelzen.

Die engen Beziehungen zwischen Phenanthren und den Morphiumalkaloiden haben *J. Schmidt* und seine Schüler veranlaßt zu Studien, die Abbauprodukte derselben vom Phenanthren aus darzustellen. So gelang *J. Schmidt* und *Söll* die

Darstellung von Morpholchinon aus Phenanthren.[1])

Der Weg, der vom Phenanthren zum Morpholchinon führt, läßt sich durch folgendes Schema andeuten:

$$\begin{matrix} C_6H_4.CH \\ C_6H_4.CH \end{matrix} \rightarrow \begin{matrix} C_6H_4.CO \\ C_6H_4.CO \end{matrix} \rightarrow \begin{matrix} C_6H_4.C{:}N.OH \\ C_6H_4.C{:}N.OH \end{matrix} \rightarrow$$

Phenanthren — Phenanthrenchinon — Phenanthrenchinondioxim

$$\begin{matrix} C_6H_4.C.NH_2, HCl \\ C_6H_4.C.NH_2, HCl \end{matrix} \rightarrow \begin{matrix} O_2N.C_6H_3.CO \\ C_6H_4.CO \end{matrix} \rightarrow \begin{matrix} H_2N.C_6H_3.CO \\ C_6H_4.CO \end{matrix} \rightarrow$$

9. 10-Diaminophenanthrenchlorhydrat — 3-Nitrophenanthrenchinon — 3-Aminophenanthrenchinon

$$\begin{matrix} ClN_2.C_6H_3.CO \\ C_6H_4.CO \end{matrix} \rightarrow \begin{matrix} HO.C_6H_3.CO \\ C_6H_4.CO \end{matrix} \rightarrow \begin{matrix} {}^{HO}_{O_2N}{>}C_6H_2.CO \\ C_6H_4.CO \end{matrix} \rightarrow$$

3-Diazoniumchloridphenanthrenchinon — 3-Oxyphenanthrenchinon — 3-Oxy-4-nitrophenanthrenchinon

$$\begin{matrix} {}^{HO}_{H_2N}{>}C_6H_2.CO \\ C_6H_4.CO \end{matrix} \xrightarrow[\text{Diazoniumverbindung}]{\text{über die}} \begin{matrix} {}^{HO}_{HO}{>}C_6H_2.CO \\ C_6H_4.CO \end{matrix}$$

3-Oxy-4-aminophenanthrenchinon — 3. 4-Dioxyphenanthrenchinon (Morpholchinon).

Darstellung des 9-10-Diamidophenanthrenchlorhydrats. Eine Mischung von 100 *g* gepulvertem Phenanthrenchinon, 113 *g* (3 Moleküle) gepulvertem Hydroxylaminchlorhydrat und 125 *g* Bariumcarbonat, welches in Alkohol aufgeschlemmt ist, wird in $2^1/_2$ *l* Alkohol suspendiert. Die Mischung wird 5 Stunden lang am Rückflußkühler auf dem Wasserbad in lebhaftem Sieden erhalten. Um das Zusammenbacken der Masse zu verhindern, ist es nötig, öfters kräftig umzuschütteln. Nach dieser Zeit ist alles Chinon in Dioxim umgewandelt. Die Lösung wird nach dem Absitzenlassen des Chlorbariums möglichst rasch in einen 4 Literkolben filtriert und das Filtrat etwa

[1]) *J. Schmidt* und *Söll*, Ber. d. Deutsch. chem. Ges. Bd. **41**. S. 3966 (1908).

auf die Hälfte des Volumens eingeengt[1]), bis das Dioxim auszukristallisieren beginnt. Die eingengte heiße Lösung wird sogleich mit einer Lösung von 500 *g* Zinnchlorür in 1200 cm^3 konzentrierter Salzsäure vorsichtig versetzt. Dabei ist es notwendig, einen weiten Rückflußkühler aufzusetzen, weil eine heftige Reaktion eintritt. Sofort beginnt die Ausscheidung des 9—10-Diamidophenanthrenchlorhydrats, weshalb die Reaktionsmasse sofort in ein großes Becherglas eingegossen wird. Sie gesteht zu einem weißen Kristallbrei, der zur vollständigen Beendigung der Reduktion kräftig durchgerührt wird. Nach dem Erkalten der Flüssigkeit wird das Chlorhydrat unter Anwendung eines Tuchfilters abgesaugt, mit konzentrierter Salzsäure gewaschen und auf dem Wasserbad getrocknet. Das weiße Produkt färbt sich hierbei oberflächlich grau.

Nitrierung des 9-10-Diamidophenanthrenchlorhydrats mit Acetylsalpetersäure. Man verfährt unter Benützung der vorstehend mitgeteilten Tatsachen bei der Darstellung des 3-NO_2Phenanthrenchinons aus dem 9—10-Diamidophenanthrenchlorhydrat folgendermaßen:

100 *g* 9—10-Diamidophenanthrenchlorhydrat, gemengt mit 60 *g* Natriumacetat und 1 *g* Naturkupfer, werden mit 340 *g* Essigsäureanhydrid und 660 *g* Eisessig unter Umschütteln eine Viertelstunde lang gekocht. Hierbei wird alles Amin acetyliert und das Acetylderivat geht vollständig in Lösung. Man filtriert von dem entstandenen Chlornatrium sowie von ungelöst gebliebenen Verunreinigungen ab, und zwar läßt man die siedend heiß filtrierte Flüssigkeit direkt in einen 3-Literkolben einfließen. Der Kolben trägt einen *Walter*schen Einhängkühler, durch den ein Rührer führt, der möglichst genau zentriert sein muß. Er hat an dem rechtwinklig umgebogenen, in die Flüssigkeit tauchenden Ansatz 3 Öffnungen, und zwar je eine an beiden Enden und die dritte in der Mitte. Außerdem trägt er an seinem oberen Ende einen kleinen Kugeltrichter von höchstens 10 *mm* Durchmesser. Der ganze Apparat wird zweckmäßig in einem Abzug mit herablaßbarem Glasfenster aufgestellt, da manchmal etwas Salpetersäure verspritzt. Nachdem die Lösung des Acetylderivats im Kolben zum Sieden erhitzt ist, setzt man den Rührer mittelst einer Turbine in Bewegung und läßt aus dem unten zu einer Kapillare ausgezogenen Tropftrichter allmählich insgesamt 250 cm^3 Salpetersäure (spezifisches Gewicht 1,35) zufließen. Vorher wird in derselben 1 *g* Kupfer aufgelöst. Da die Reaktionswärme sehr groß ist, braucht hierbei nicht erhitzt zu werden, sondern die Flamme wird, sowie das Einfließen der Salpetersäure beginnt, ausgelöscht. Es ist wesentlich, daß die Salpetersäure möglichst rasch einfließt. Doch bedarf der Apparat einer stetigen Regulierung, da die Reaktion allmäh-

[1]) Der abdestillierte Alkohol, welcher Zersetzungsprodukte des Hydroxylamins enthält, kann bei einer neuen Oximierung Verwendung finden.

lich sehr heftig wird. Durch Verminderung der Geschwindigkeit des Rührens läßt sich die Reaktion für kurze Zeit mäßigen.

Nachdem alle Salpetersäure eingeflossen ist, wird zur Beendigung der Reaktion noch eine Viertelstunde gekocht und hierauf die Flüssigkeit zur Kristallisation in ein Becherglas ausgegossen. Nach 2 bis 3 Stunden, noch bevor die Flüssigkeit vollständig auf die Zimmertemperatur abgekühlt ist, werden die reichlich ausgeschiedenen Kristalle durch Tuch filtriert und mit abdestillierter Acetylsalpetersäure und Wasser gewaschen. In ihnen findet sich die Hauptmenge des entstandenen 3-Nitrophenanthrenchinons, während im Filtrat noch andere Produkte enthalten sind, die sich zum Teil schon ohne weiteres Einengen bei längerem Stehenlassen ausscheiden. Das Gewicht dieser Kristallisation beträgt durchschnittlich 26—28 *g*. Falls zeitig genug abfiltriert wurde, wird aus ihr durch einmaliges Umkristallisieren aus zirka der 60fachen Menge Eisessig ein 3-Nitrophenanthrenchinon vom Schmelzpunkt 268—270° erhalten, das zur Darstellung von Derivaten genügend rein ist.

Zur Darstellung des 3-Amidophenanthrenchinons aus dem 3-Nitrophenanthrenchinon wurde die gleiche Methode benützt, wie sie *J. Schmidt* und *Kämpf* für die Gewinnung des 4, 5 und des 2, 7-Diamidophenanthrenchinons ausgearbeitet haben.[1])

10 *g* 3-Nitrophenanthrenchinon werden mit 100 cm^3 rauchender Salzsäure zu einer feinen Paste angerieben und in dieselbe unter Erwärmen auf dem Wasserbade 15 *g* Zinn eingetragen. Man erwärmt so lange, bis das Reaktionsprodukt fast weiß ist, was 2—3 Tage in Anspruch nimmt. Das nach dem Erkalten der Flüssigkeit ausgeschiedene Zinndoppelsalz wird abfiltriert. In der salzsauren Mutterlauge sind nur so geringe Mengen des Reaktionsprodukts enthalten, daß sich die weitere Aufarbeitung derselben nicht lohnt. Das Zinndoppelsalz wird in etwa 1 *l* heißem Wasser gelöst und die Lösung durch Einleiten von Schwefelwasserstoff unter Erwärmen entzinnt. Das Filtrat vom Schwefelzinn, welches das Chlorhydrat des 3-Amidophenanthrenhydrochinons enthält, ist zunächst fast farblos. Es wird zur Trockene verdampft, wobei es sich erst rosa und schließlich intensiv dunkelrot färbt, zufolge Oxydation des 3-Amidophenanthrenhydrochinons zum 3-Amidophenanthrenchinon durch den Luftsauerstoff. Der Abdampfrückstand, eine tief dunkelrote Masse, besteht zur Hauptsache noch aus dem Chlorhydrat des 3-Amidophenanthrenhydrochinons. Um dasselbe vollständig zum 3-Amidophenanthrenchinon zu oxydieren, verreibt man es in der Reibschale mit so viel Natriumcarbonatlösung, bis sich keine Kohlensäure mehr entwickelt, und saugt durch die Suspension alsdann mehrere Stunden Luft in lebhaftem Strom. Schließlich wird das so entstandene 3-Amidophenanthrenchinon abfiltriert und mit Wasser vollständig aus-

---

[1]) *J. Schmidt* und *A. Kämpf*, Ber. 36. 3749 (1903).

gewaschen. Die Waschwasser sind meistens schwach rot gefärbt von geringen Mengen in Lösung gegangenen 3-Amidophenanthrenchinons.

Die Ausbeute ist quantitativ, doch empfiehlt es sich, nicht mehr als 10 *g* in einem Kolben zu reduzieren, da die Reduktion sonst zu lange Zeit in Anspruch nimmt.

Das 3-Oxyphenanthrenchinon stellt man aus dem 3-Amidophenanthrenchinon über die Diazoverbindung her.

3-Amidophenanthrenchinon wird in Portionen von je 3 *g* mit 60 cm^3 rauchender Salzsäure in einer geräumigen Reibschale zerrieben, die in einem Gefäß mit Eis steht. Hierbei geht der größte Teil des 3-Amidophenanthrenchinons in Lösung, und man erhält eine dunkelgrüngelbe Lösung, in der noch feste Substanz suspendiert ist. Dieselbe wird nun unter Rühren im Lauf einer Viertelstunde tropfenweise mit einer konzentrierten Lösung von 1,05 *g* Natriumnitrit (1 Molekül) versetzt. Es ist nicht ratsam, die Kühlung der Flüssigkeit durch Hineinwerfen von Eisstücken zu bewirken, weil jedes Stückchen sich mit einer rotbraunen Zone von 3-Amidophenanthrenchinon umgibt, welches durch Dissociation des Chlorhydrats durch den Einfluß des Eiswassers entsteht und sich dann der Diazotierung entzieht. Schon während des Eintragens der Nitritlösung macht sich kräftiges Schäumen bemerkbar, weshalb die Diazoniumlösung, nachdem alles Nitrit zugefügt ist, rasch mit Wasser verdünnt und filtriert wird. Auf dem Filter bleiben braune Produkte zurück, wahrscheinlich unverändertes Amidochinon und Oxydationsprodukte. Es empfiehlt sich deshalb, diesen Rückstand nochmals der Diazotierung in gleicher Weise zu unterwerfen. Die gelbbraune Diazoniumlösung wird auf dem Wasserbade längere Zeit erwärmt, wobei unter lebhafter Stickstoffentwicklung das 3-Oxyphenanthrenchinon als rotes Pulver zur Abscheidung kommt. Es wird filtriert, mit Wasser ausgewaschen und kann ohne weiteres zur Nitrierung verwendet werden.

Nitrierung des 3-Oxyphenanthrenchinons.

$$\begin{matrix}(3)HO.C_6H_3.CO \\ C_6H_4.CO\end{matrix} \xrightarrow{HNO_3} \begin{matrix}(4)O_2N \\ (3)HO\end{matrix}{>}\begin{matrix}C_6H_2.CO \\ C_6H_4.CO\end{matrix}$$

3 *g* 3-Oxyphenanthrenchinon werden mit 25 cm^3 konzentrierter farbloser Salpetersäure (spezifiches Gewicht 1,4) vorsichtig erhitzt. Alsbald beginnt unter lebhafter Entwicklung von Stickoxyden die Nitrierung und man erwärmt unter Umschütteln so lang, bis eine klare Lösung vorliegt. Nunmehr wird die Reaktionsflüssigkeit in 200 cm^3 Wasser eingegossen, wobei ein gelber Niederschlag ausfällt.

Er besteht aus Nitrooxyphenanthrenchinon und enthält noch geringe Mengen unverändertes Oxyphenanthrenchinon. Merkwürdigerweise sind die Nitrooxyphenanthrenchinone so stark sauer, daß sie mit

Natriumbicarbonat Salze bilden, also sich ähnlich wie die Pikrinsäure verhalten. Diese Eigenschaft läßt sich vorteilhaft verwerten, um die 3-Nitrooxyphenanthrenchinone vom unverändert gebliebenen Oxyphenanthrenchinon zu trennen. Man verfährt zur Reinigung der Nitrooxyphenanthrenchinone folgendermaßen:

Das rohe Nitroprodukt des 3-Oxyphenanthrenchinons wird zunächst mit 300 *cm*³ Alkohol ausgekocht, wobei geringe Mengen nicht näher untersuchter Produkte ungelöst bleiben. Die Lösung wird auf ein kleines Volumen eingeengt, wobei Nitrooxyphenanthrenchinon, sowie unverändert gebliebenes 3 - Oxyphenanthrenchinon auskristallisieren, während ein sehr leicht lösliches Produkt, in Lösung bleibt.

Die so erhaltenen Kristallisationen werden mit einer gesättigten Natriumbicarbonatlösung verrieben und der Kristallbrei an der Saugpumpe so lange mit heißem Wasser ausgewaschen, bis das Waschwasser fast farblos ist. Auf dem Filter bleibt 3-Oxyphenanthrenchinon, während die intensiv rote Lösung Natriumsalz von Nitrooxyphenanthrenchinonen enthält. Durch Übersättigen mit Salzsäure fällt Nitrooxyphenanthrenchinon in Gestalt gelber Flocken aus. Sie werden abfiltriert, mit verdünnter Salzsäure gewaschen — in reinem Wasser sind sie beträchtlich löslich — und aus Eisessig umkristallisiert.

Man erhält so schließlich gelbe lange Nadeln vom Schmelzpunkt 260—261°. Das Nitrooxyphenanthrenchinon färbt tierische Faser ziemlich echt braunrot.

Überführung des 4-Nitro-3-oxyphenanthrenchinons in Morpholchinon. 1 *g* Nitrooxyphenanthrenchinon, wie es nach dem vorstehend beschriebenen Verfahren beim Fällen der Natriumbicarbonatlösung mit Salzsäure resultiert, wird in 25 *cm*³ rauchender Salzsäure suspendiert. In die Suspension trägt man unter Erwärmen auf dem Wasserbad allmählich 3 *g* Zinngranalien ein. Die gelbe Nitroverbindung wird dabei zunächst dunkelrot (Bildung von Azoxy- und Azoverbindung), dann allmählich heller und schließlich fast ganz weiß. Das entstehende Zinndoppelsalz ist in konzentrierter Salzsäure löslich, weshalb man bei Zugabe von mehr konzentrierter Salzsäure in der Hitze schließlich eine fast klare Lösung hat. Beim Abkühlen scheiden sich aus derselben gelblich-weiße Kristalle des Zinndoppelsalzes aus. Am besten ist es, dasselbe nicht für sich allein weiter zu verarbeiten, sondern die konzentriert salzsaure Flüssigkeit durch Eindampfen auf dem Wasserbad von den Hauptmengen der Salzsäure zu befreien und den erhaltenen Abdampfrückstand in zirka 200 *cm*³ heißen Wassers zu lösen. In die rotgelbe Lösung leitet man H_2S ein bis zur vollständigen Fällung des Zinns.

Das Filtrat vom Schwefelzinn ist zunächst eine farblose Flüssigkeit, die Amidooxyhydrochinon enthält. Sie wird auf dem Wasserbad zur Trockne verdampft. Hierbei färbt sie sich zufolge Oxydation des Hydrochinons durch den Einfluß des Luftsauerstoffs zum Chinon zu-

nächst rot, dann tief dunkel, während sich gleichzeitig fast schwarze Flocken ausscheiden. Schließlich bleibt eine fast schwarze Masse zurück, die wohl schon der Hauptsache nach vollständig oxydiert ist, also im wesentlichen aus Amido-Oxyphenanthrenchinon besteht. Um sicher zu sein, daß kein Hydrochinon, welches bei der darauffolgenden Diazotierung störend wirken würde, mehr vorliegt, wurde dieser Abdampfrückstand nach Verreiben mit Natriumbicarbonatlösung längere Zeit einem kräftigen Luftstrom ausgesetzt. Hierbei bilden sich, wie *J. Schmidt* in zahlreichen Fällen konstatiert hat, stets aus den substituierten Hydrophenanthrenchinonen die entsprechenden Phenanthrenchinone. Alsdann wird die Natriumbicarbonatlösung abfiltriert und der Rückstand mit Wasser ausgewaschen. Man erhält so das Amidooxyphenanthrenchinon als dunkelgrüne, nahezu schwarze Masse, die sich in Wasser etwas mit dunkelgrüner Farbe löst.

Aus diesem Amidooxyphenanthrenchinon wird durch Diazotieren und Verkochen der Diazoniumsalzlösung das Morpholchinon erhalten. Die Ausbeute an letzterem ist sehr gering, hauptsächlich deshalb, weil die Diazotierung des Amidooxyphenanthrenchinons wenig glatt verläuft. Die Hauptmenge der Amidoverbindung wird hierbei in braune, wasserunlösliche Substanzen übergeführt, wahrscheinlich Oxydationsprodukte, während nur ein geringer Teil der Diazotierung unterliegt.

Man verfährt folgendermaßen:

Das Amidochinon wird mit rauchender Salzsäure in einer Porzellanreibschale verrieben.

In die salzsaure Suspension des Amidooxychinons trägt man unter fortwährender äußerer Kühlung mit Eis und lebhaftem Umrühren allmählich die berechnete Menge Natriumnitritlösung ein. Hierauf wird mit Wasser verdünnt, die Diazoniumlösung abfiltriert und der Rückstand noch einmal der Diazotierung unter den eben angegebenen Bedingungen unterworfen.

Beim Erhitzen der gelben Diazoniumsalzlösung macht sich Stickstoffentwicklung bemerkbar. Aber das entstehende Morpholchinon scheidet sich, da es wasserlöslich ist, nur zum Teil aus. Aus diesem Grunde wird die Lösung auf dem Wasserbad zur Trockne verdampft, wobei ein Rückstand von Chlornatrium und braunrotem Morpholchinon zurückbleibt.

Sie wird zur Überführung des ersteren in die Acetylverbindung mit 20 *cm*³ Essigsäureanhydrid einige Zeit am Rückflußkühler gekocht. Hierbei gehen die braunen Flocken vollständig in Lösung. Man filtriert die dunkelbraune Lösung vom zurückbleibenden Chlornatrium ab, engt auf ein kleines Volumen ein und zerstört das Essigsäureanhydrid durch Kochen der Flüssigkeit mit zirka 50 *cm*³ Alkohol am Rückflußkühler. Hierbei wird zweckmäßig etwas Tierkohle zugegeben. Nach dem Filtrieren liegt eine rotbraune Lösung vor, die auf ein kleines Volumen ein-

geengt wird. Bei längerem Stehen scheiden sich aus ihr gelbbraune Nadeln, ab, die im Schmelzpunkt 196° scharf mit dem von *Vongerichten* beschriebenen Diacetylmorpholchinon übereinstimmen.

II. Synthese von O-alkylierten Normorphinen und N-Homologen des Codeins.[1])

Auf S. 478 wurde das Verhalten von Morphin und Codein sowie ihren Acetylderivaten gegen Bromcyan behandelt.[2])

Ausgehend von dem leicht zugänglichen Cyan-normorphin (s. S. 482) kann man O-Homologe $C_{16}H_{14}O\begin{cases} N.CN \\ OR \\ OH \end{cases}$ des Cyan-norcodeins und weiterhin O-Homologe $C_{16}H_{14}O\begin{cases} NH \\ OR \\ OH \end{cases}$ des Norcodeins darstellen, ausgehend vom Norcodein, N-Homologe $C_{16}H_{41}O\begin{cases} N.R \\ OCH_3 \\ OH \end{cases}$ des Codeins synthetisieren.

J. v. Braun hat folgende Verbindungen untersucht:

I. An O-Derivaten des Normorphins:

$$1.\ C_{16}H_{14}O\begin{cases} NH \\ OC_2H_5 \\ OH \end{cases} \qquad 2.\ C_{16}H_{14}O\begin{cases} NH \\ OC_5H_{11} \\ OH \end{cases}$$

$$3.\ C_{16}H_{14}O\begin{cases} NH \\ O \\ OH \end{cases} - (CH_2)_5 - \begin{matrix} HN \\ O \\ HO \end{matrix}\Big\rangle C_{16}H_{14}O \qquad 4.\ C_{16}H_{14}O\begin{cases} NH \\ OC_3H_5 \\ OH \end{cases}$$

II. An N-Derivaten des Norcodeins:

$$5.\ C_{16}H_{14}O\begin{cases} N.C_2H_5 \\ OCH_3 \\ OH \end{cases} \qquad 6.\ C_{16}H_{14}O\begin{cases} N.C_3H_7 \\ OCH_3 \\ OH \end{cases} \qquad 7.\ C_{16}H_{14}O\begin{cases} N.C_4H_9 \\ OCH_3 \\ OH \end{cases}$$

$$8.\ C_{16}H_{14}O\begin{cases} N.C_5H_{11} \\ OCH_3 \\ OH \end{cases} \qquad 9.\ C_{16}H_{14}O\begin{cases} N.CH_2.C_6H_5 \\ OCH_3 \\ OH \end{cases}$$

$$10.\ C_{16}H_{14}O\begin{cases} N.C_3H_5 \\ OCH_3 \\ OH \end{cases} \qquad \text{nebst } 11.\ C_{16}H_{16}O\begin{cases} N.C_3H_5 \\ OCH_3 \\ OH \end{cases}$$

$$\text{und } 12.\ C_{16}H_{14}O\begin{cases} N.CH_2.CH_2.OH \\ OCH_3 \\ OH \end{cases}$$

---

[1]) *J. v. Braun*, Ber. d. Deutsch. chem. Ges. Bd. **49**. S. 977 (1916).

[2]) *J. v. Braun*, Ber. d. Deutsch. chem. Ges. Bd. **47**. S. 2312 (1914).

In Bezug auf die Ringsprengung durch Bromcyan ergab sich das einfache Resultat, daß der Stickstoffring des Morphins alle bisher bekannten Ringsysteme an Festigkeit übertrifft: die Basen (5) und (6) werden im Gegensatz zu Äthyl- und Propyl-pyrrolidin, -piperidin und -tetrahydrochinolin[1]) glatt entalkyliert, bei (7) macht sich nur eine geringe Ringsprengung bemerkbar, und erst bei (8) tritt sie in den Vordergrund. Man kann daraus den sicheren Schluß ziehen, daß durch Einführung von Alkylresten mit mehr wie fünf Kohlenstoffatomen in das Norcodeinmolekül man in ein Gebiet gelangen wird, in dem der neue Abbau des Morphinmoleküls sich ohne Nebenreaktionen wird verfolgen lassen.

Was die physiologische Seite der Untersuchung betrifft, so haben die Versuche von *Pohl*[2]) ergeben, daß die sämtlichen Derivate 1—12 keinerlei besondere Wirkungen im Vergleich zum Codein selber ausüben; sie sind vielmehr alle in ihrer Wirkung als schwächer zu bezeichnen. Nur die zwei Derivate mit an Stickstoff gebundenem Allyl (nicht aber das O-Allylderivat 4) bilden eine Ausnahme; sie rufen eine dem Morphin entgegengesetzte Wirkung hervor und können trotz voller Übereinstimmung in ihrem Gesamtaufbau mit dem Morphin als dessen Antagonisten bezeichnet werden. Man hat es hier mit einer ganz neuartigen Abhängigkeit der physiologischen Wirkung von der Zusammensetzung zu tun, die, wie von *Pohl* hervorgehoben wird, ein wenig an das Verhältnis Toxin und Antitoxin erinnert und mancherlei Anregungen für weitere ähnliche Synthesen auf dem Alkaloidgebiet gibt.

Die Darstellung der O-alkylierten Normorphine geschieht durch Einwirkung von Halogenalkylen auf die Lösung von Cyannormorphin,

$$C_{16}H_{14}O \begin{cases} N.CN \\ OH \\ OH \end{cases}$$

in einem Molekül alkoholischen Alkalis und nachträgliche Verseifung der Cyangruppe. Der erste Teil der Operation verläuft mit sehr guter (fast theoretischer) Ausbeute dort, wo das Halogenalkyl leicht in Reaktion tritt: das ist der Fall bei Allyljodid; bei den andern Halogenverbindungen findet die Umsetzung langsamer statt, und ein Teil des Cyannormorphins (bis zu 50%) unterliegt in der Wärme der Zersetzung durch Alkali.

Der zweite Teil der Operation, die Verseifung der Cyangruppe, nimmt, wenn man ihn bei Verbindungen mit gesättigten Alkylresten am Phenol-Sauerstoff durchführt, denselben normalen Verlauf, wie er beim Cyan-norcodein beschrieben worden ist; anomal verläuft dagegen die Verseifung in Gegenwart des ungesättigten Allyls: es wird zum Teil der Allylrest abgesprengt und eine neue Phenolbase gebildet.

[1]) Vgl. Ber. d. Deutsch. chem. Ges. Bd. 42. S. 2219 (1909); Bd. 44, S. 1252 (1911).
[2]) *Pohl*, Zeitschr. f. exp. Path. und Ther. Bd. 17. Heft 3 (1915).

Cyan-norcodäthylin, $C_{16}H_{14}O \begin{smallmatrix} N.CN \\ -OC_2H_5 \\ OH \end{smallmatrix}$, scheidet sich beim Kochen einer Lösung von Cyannormorphin (s. S. 482), Jodäthyl- und Natriumäthylat in Alkohol nicht ab, wohl aber, wenn man nach zweistündiger Einwirkung abkühlt. Es schmilzt nach scharfem Absaugen und Auswaschen mit etwas kaltem Alkohol bei 225—226°. Ausbeute 40—50%.

Norcodäthylin, $C_{16}H_{14}O \begin{smallmatrix} NH \\ -OC_2H_5 \\ OH \end{smallmatrix}$, läßt sich daraus in quantitativer Ausbeute gewinnen, wenn man die Verseifung ganz wie beim Cyan-norcodein leitet (s. S. 482). Es hinterbleibt beim Eindunsten seiner Chloroformlösung in fester, gar nicht klebriger Form, ist sehr leicht löslich in Alkohol, weniger in Äther und kann durch Zerreiben mit weniger Äther und scharfes Absaugen leicht rein gewonnen werden. Schmelzpunkt 156°. Das Chlorhydrat löst sich in Wasser ziemlich leicht und kristallisiert daraus in feinen Nadeln, die 2 Moleküle Kristallwasser enthalten.

Pentamethylen-di-normorphin. Wird Cyan-normorphin mit alkoholischem Alkali und Pentamethylenjodid erwärmt, so verschwindet die alkalische Reaktion schneller wie bei Anwendung von Äthyl- und sogar von Methyljodid, meistens aber tritt infolge einer Verzögerung keine Abscheidung der in Alkohol sehr schwer löslichen Pentamethylenverbindung ein. Zusatz eines Keims der fertigen Verbindung oder starkes Abkühlen und Reiben bewirkt dann ein plötzliches Erstarren der ganzen Masse. Man saugt scharf ab, löst in wenig Chloroform und fällt mit Alkohol aus. Die Cyanverbindung, deren Ausbeute rund 80% beträgt, stellt nach dem Trocknen ein feines, fast farbloses Pulver dar und schmilzt bei 226—230°.

Erwärmt man sie mit der 30fachen Menge 6%iger Salzsäure, so verwandelt sie sich erst in eine braune, dickölige Masse und geht schließlich fast ganz in Lösung. Man filtriert nach 8 Stunden von einem geringen Rückstand, fällt die rohe disekundäre Base mit Soda aus und reinigt sie am besten über das Chlorhydrat. Zu diesem Zweck bringt man sie mit einem geringen Überschuß warmer Salzsäure in Lösung, gießt von dem sich beim Erkalten in geringer Menge abscheidenden braunen Öl ab und läßt die Lösung in einer offenen Schale verdunsten; dabei scheidet sich das salzsaure Salz in Form weißer Krusten ab vom Schmelzpunkt 235—240°.

Das aus dem Salz mit Soda freigemachte Pentamethylen-di-normorphin ist in den meisten Lösungsmitteln recht leicht löslich; aus einer konzentrierten Chloroform-Alkohollösung fällt es auf Zusatz von Petroläther in farblosen Flocken aus und schmilzt nach dem Trocknen bei 132—133°.

Am allerglattesten — schon innerhalb einer halben Stunde — vollzieht sich die fast quantitativ verlaufende Einführung des Allylrestes mit Hilfe von Allyljodid in das Cyannormorphin. Die sich schon in der Wärme in Form einer farblosen Kristallmasse abscheidende neue Verbindung

$$C_{16}H_{14}O \begin{cases} N.CN| \\ O\,C_3H_5 \\ OH \end{cases}$$

ist in Alkohol schwer löslich und schmilzt nach dem Umkristallisieren bei 221°.

Verseift man sie mit 6%iger Salzsäure (30fache Menge) so lange, bis der Ersatz des CN-Komplexes durch H vollständig ist (8 Stunden), so tritt deutlicher Geruch nach Allylalkohol auf. Fällt man dann mit Soda, so erhält man ein Gemisch eines alkalilöslichen und chloroformlöslichen Stoffes (B). Die Menge dieses letzteren beträgt knapp 30% und nimmt bei längerem Erwärmen immer mehr ab. Er stellt das normale Verseifungsprodukt

$$C_{16}H_{14}O \begin{cases} NH \\ OC_3H_5 \\ OH \end{cases}$$

dar, scheidet sich beim Verdunsten des Chloroforms fest, aber etwas klebrig ab und kann durch zweimaliges Umkristallisieren aus Alkohol rein gewonnen werden. Schmelzpunkt 164°.

Die Synthese der N-alkylierten Norcodeine geschah in allen Fällen durch mehrstündiges Erwärmen der Chloroformlösung von 2 Molekülen Norcodein mit 1 Molekül Jodalkyl in zugeschmolzenem Rohr auf 100°, Eindunsten der Reaktionsmasse, Auflösen des Rückstandes in verdünnter Säure, Ausfällen des sekundären Norcodeins mit salpetriger Säure als Nitrosoverbindung und Freimachen der tertiären Base aus dem Filtrat mit Alkali. Es ist bemerkenswert, daß die Derivate mit gerader Zahl von Kohlenstoffatomen im Alkylrest sehr gut, die mit ungerader gar nicht oder nur schwer kristallisieren.

N-Äthyl-norcodein, $C_{16}H_{14}O \begin{cases} N.C_2H_5 \\ OCH_3 \\ OH \end{cases}$, (das man auch als Isodionin bezeichnen könnte) gleicht in seinem Verhalten sehr dem Codein und schmilzt bei 103°.

N-Propyl-norcodein, $C_{16}H_{14}O \begin{cases} N.C_3H_7 \\ OCH_3 \\ OH \end{cases}$, stellt ein Öl dar, das auch nach wochenlangem Stehen nicht erstarrt. Es läßt sich isolieren in Form seines bei 185° schmelzenden Chlorhydrates und seines in schönen Blättchen vom Schmelzpunkt 216° kristallisierenden Platinsalzes.

N-norm.-Butyl-norcodein, $C_{16}H_{14}O\begin{cases}N.C_4H_9\\OCH_3\\OH\end{cases}$, ist in organischen Lösungsmitteln sehr leicht löslich und schmilzt bei 100°.

N-Benzyl-norcodein, $C_{16}H_{14}O\begin{cases}N.C_7H_7\\OCH_3\\OH\end{cases}$, (das man auch als Isoperonin bezeichnen könnte) schmilzt verhältnismäßig niedrig (60°), läßt sich aber ohne besondere Mühe fest erhalten. Seine Salze sind zerfließlich.

N-Allyl-norcodein, $C_{16}H_{14}O\begin{cases}N.C_3H_5\\OCH_3\\OH\end{cases}$, schließt sich wiederum in der geringen Kristallisationsfähigkeit der Propyl- und Isoamylverbindung an. Man erhält es zunächst als Öl, das erst nach monatelangem Stehen in der Kälte fest wird. Durch Einstreuen von Keimen der festen Verbindung wird das Kristallisieren sehr beschleunigt. Der Schmelzpunkt, der zuerst bei 85—86° liegt, steigt beim Zerreiben mit wenig Äther und scharfem Absaugen auf 95°.

Ganz ähnliche, dem Codein resp. Morphin entgegengesetzte physiologische Wirkungen wie das Allyl-norcodein besitzt auch das N-Allylderivat des Dihydro-norcodeins.[1]) Es wird ganz wie die wasserstoffärmere Verbindung als ein sehr langsam erstarrendes Öl erhalten, dessen Chlorhydrat wenig Neigung zum Kristallisieren zeigt.

Für das Zustandekommen der bemerkenswerten, dem Morphin entgegengesetzten physiologischen Wirkung ist gleichzeitiges Vorhandensein des ungesättigten Restes am Stickstoff und des intakten Stickstoffringes im Morphinmolekül erforderlich. Das ließ sich experimentell durch die *Paal*sche Hydrierung einerseits, durch die *Hofmann*sche Ringsprengung andrerseits zeigen. Werden Allylnorcodein und Allyl-dihydronorcodein in methylalkoholischer Lösung mit Palladium + H_2 behandelt, so nehmen sie glatt Wasserstoff auf: das erstere vier, das letztere zwei Atome. Das resultierende Propyl-dihydronorcodein, das in der üblichen Weise isoliert wurde, ist ölig, wie das oben beschriebene Propylnorcodein; es zeigt physiologisch nicht die geringste Ähnlichkeit mehr mit den zwei Ausgangssubstanzen.

Wird auf der andern Seite Allylnorcodeinjodallylat ganz entsprechend der Darstellung von α-Methyl-morphimethin aus Codeinjodmethylat mit Alkali behandelt, so geht es mit derselben Leichtigkeit in das allylierte Produkt der Morphimethinreihe über, das an sich ein dickes, nicht kristallisierendes Öl darstellt, aber ein gut kristallisiertes, bei 173° schmelzendes Jodallylat und ein reines bei 78° schmelzendes Platinsalz liefert.

[1]) *J. v. Braun*, Ber. d. Deutsch. chem. Ges. Bd. 48. S. 750 (1915).

Physiologisch verhält sich dieses allylierte Morphimethinprodukt ganz indifferent.

N-Oxäthyl-norcodein, $C_{16}H_{14}O \begin{cases} N.CH_2.CH_2.OH \\ OCH_3 \\ OH \end{cases}$

In ganz konzentrierter Chloroformlösung bei 55—60° setzt sich Norcodein mit Äthylenoxyd auf Zusatz einiger Tropfen Wasser fast quantitativ um. Den sich schon nach 1 Stunde mit einer Kristallmasse erfüllenden Rohrinhalt bringt man nach 6 Stunden zur Trockne, löst den Rückstand in etwas überschüssiger, warmer Salzsäure, saugt nach 12stündigem Stehen die geringe Menge salzsauren Norcodeins ab und fällt im Filtrat die Oxäthylverbindung mit Ammoniak aus. Zur Reinigung wird die Base aus Alkohol, der sie in der Wärme ziemlich leicht löst, umkristallisiert. Sie stellt feine Nädelchen vom Schmelzpunkt 197° dar, löst sich kalt sehr schwer in Äthyl-, noch schwerer in Methylalkohol.

Die vorstehend beschriebenen N-Homologen des Codeins lassen sich mit derselben Leichtigkeit wie das Codein selber nitrieren und acetylieren und tauschen auch ihr alkoholisches Hydroxyl bei der Behandlung mit Chlorphosphor oder Thionylchlorid gegen Chlor aus. Alle diese Derivate zeichnen sich — mit Ausnahme einiger Nitroverbindungen — durch noch geringere Kristallisationsfähigkeit wie die Homocodeine selber aus.

VII. Alkaloide der Puringruppe.

Es gehören in diese Gruppe Caffein, Theobromin und Theophyllin.

Caffein.

1, 3, 7-Trimethyl-2, 6-dioxypurin (1, 3, 7-Trimethylxanthin):

```
CH3.N———CO
    |      |
   OC      C—N.CH3
    |      ||   >CH
CH3.N———C—N
```

Das Caffein, $C_8H_{10}N_4O_2$, auch Coffein, Teein genannt, ist von den natürlich vorkommenden Methylderivaten das älteste und wichtigste. Es findet sich in den Blättern und Bohnen des Kaffeebaumes (0,5%), im Tee (2—4%), im Paraguaytee von Ilex paraguayensis, in der Guarana, einer aus den Früchten von Paulinia sorbilis gewonnenen Masse (gegen 5%), und in den Colanüssen (gegen 3%). In geringer Menge kommt es auch im Kakao vor.

Zur Darstellung von Caffein aus den eben genannten Materialien sind zahlreiche Vorschriften angegeben

worden.[1]) Sie haben im allgemeinen dieselbe Grundlage, indem das Caffein von der Gerbsäure und anderen Extraktivstoffen durch Fällen der letzteren mittelst Bleioxyd oder anderen Basen getrennt wird. Für die Darstellung benutzt man, soweit sie nicht auf unten beschriebenem synthetischen Wege erfolgt, grünen oder schwarzen gemahlenen Tee (Teestaub). Die Blätter werden mit Wasser ausgekocht, die Flüssigkeit koliert, mit etwas überschüssigem Bleiessig gefällt oder mit Bleiglätte versetzt. Das Filtrat wird mit Schwefelwasserstoff behandelt und die vom Schwefelblei abfiltrierte Flüssigkeit verdampft, wobei die Base kristallisiert. Oder man dampft die Flüssigkeit zum Sirup ab und zieht diesen mit Benzol, mit Äther oder mit Chloroform und Äther aus. *Thompson* fällt den Teeauszug mit Bleiessig und versetzt das Filtrat nach dem Eindampfen mit überschüssigem kohlensauren Kali, wodurch das Caffein zur Abscheidung kommt. Die unreine Base wird durch Umkristallisieren aus Alkohol, Benzol oder Chloroform mit oder ohne Zusatz von Tierkohle gereinigt.

Gegenwärtig wird das Caffein in der Technik synthetisch aus Harnsäure dargestellt, die zu diesem Zweck aus Guano gewonnen wird. Dieser Erfolg ist auf die bekannten Untersuchungen von *E. Fischer* in der Puringruppe zurückzuführen.

Der Gang des von der Firma *C. F. Böhringer & Söhne* ausgeübten Fabrikationsverfahrens für das Caffein ist durch die folgenden Schritte gekennzeichnet:

Harnsäure ⟶ 8-Methylxanthin ⟶ 1, 3, 7, 8-Tetramethylxanthin ⟶ 1, 3, 7-Trimethyl-8-trichlormethylxanthin ⟶ Caffein.

Die diesen Verfahren zugrunde liegenden Methoden sind in den nachstehenden Deutschen Reichspatenten beschrieben: D. R. P. 121.224, 128.212, 146.714, 146.715, 151.113.

Caffein kristallisiert in weißen, langen, seidenartigen Nadeln. Das aus Wasser kristallisierte Caffein enthält 1 Molekül Kristallwasser, welches erst über 120° vollständig entweicht. Caffein schmilzt wasserfrei bei 234—235°, sublimiert und destilliert ohne Zersetzung. Es ist wenig löslich in kaltem Wasser, Alkohol und Äther; dagegen löst es sich in Chloroform und Benzol.

Bekanntlich ist es schon seit längerer Zeit als nervenerregendes und die Herztätigkeit belebendes Mittel im Gebrauch. Die Verbindungen der Puringruppe sind wichtig wegen der diuretischen Wirkung, die die meisten derselben zeigen. Das Caffein ist jener Bestandteil von Tee und Kaffee, welcher die belebende Wirkung dieser Getränke auf die Nerven- und Herztätigkeit ausübt. Es ist deshalb ein gesuchtes und

---

[1]) *Péligot*, Ann. chim. phys. [3.] T. **11**. p. 139; *Mulder, Poggendorffs* Ann. Bd. **43**. S. 162; *Stahlschmidt, Poggendorffs* Ann. Bd. **112**. S. 441; *Thompson*, Ann. d. Chem. u. Pharm. Bd. **158**. S. 365; *Heynsius*, Pharm. Zentralbl. Jg **1850**. S. 78.

begehrtes Genußmittel und war früher das therapeutisch wichtigste Glied der Puringruppe. Vermehrte Herztätigkeit, Harndrang, Kopfschmerzen und das Zittern sind Wirkungen des Caffeins. Wenn es in größeren Mengen vorhanden ist, verursacht es Verlangsamung des Stoffwechsels.

Im Organismus der Tiere (Hund, Kaninchen, Ratte) wird das Caffein mit Leichtigkeit zersetzt.[1]) So enthält bei den Ratten der Körper nach 6 Stunden nur 60%, nach 12 Stunden nur 36% der infizierten Caffeinmenge. 24—48 Stunden nach der Eingabe ließ sich das Caffein im Tierkörper nicht mehr nachweisen. So wird nach intravenöser Injektion letaler Dosen (letale Dosis für Ratten = 13 *cg*, für Kaninchen 19—20 *cg* pro Kilogramm Tier) und subletaler in den Muskeln, dem Hirn, dem Blut und dem Verdauungskanal mit Inhalt beinahe derselbe prozentische Caffeingehalt vorgefunden. Nur die Leber weist einen etwas größeren Caffeingehalt auf. Im Gegensatz zu den Feststellungen von *Gourewitsch*[2]) läßt sich eine Angewöhnung bei täglicher Zufuhr von Caffein beim Kaninchen nur in sehr beschränktem Maße erzielen und scheint namentlich darin zu bestehen, daß Caffeingaben, die bei normalen Tieren bei mehrere Tage hindurch fortgesetzter Eingabe den Tod herbeiführen, von den angewöhnten Tieren vertragen werden. Eine Vermehrung der Caffeinausscheidung durch den Harn findet bei der Angewöhnung nicht statt. Bei der Angewöhnung findet sich keine Aufstapelung von Caffein in den Organen, und nach einer Unterbrechung der Caffeinzufuhr enthält der Körper nach 48 Stunden kein Caffein mehr.

Caffeinbestimmungen im Kaffee.[3])

Der rohe oder geröstete Kaffee wird so fein gemahlen, daß er ohne Verlust durch ein Sieb von 1 *mm* Maschenweite geht. Dann schüttelt man 10 *g* des Pulvers mit 10 *g* 10%iger Ammoniak-Flüssigkeit und 200 *g* Chloroform $^1/_2$ Stunde lang kräftig, filtriert durch ein großes Faltenfilter und dampft 150 *g* des Filtrats (= 7,5 *g* Kaffee) ein. Den Rückstand digeriert man 10 Minuten auf dem siedenden Wasserbade mit 80 cm^3 heißem Wasser, fügt nach dem Abkühen bei geröstetem Kaffee 20, bei Rohkaffee 10 cm^3 1%ige Kaliumpermanganatlösung zu und läßt $^1/_4$ Stunde bei Zimmertemperatur stehen. Das Mangan scheidet man dann durch Zusatz von 2 oder mehr Kubikzentimetern etwa 3%iger Wasserstoffsuperoxydlösung, die in 100 cm^3 1 cm^3 Eisessig enthält, ab. Ist die Flüssigkeit nicht mehr rötlich gefärbt, stellt man $^1/_4$ Stunde auf ein siedendes Wasserbad und fügt, bis die Flüssigkeit nicht mehr heller wird, wiederholt je $^1/_2$ cm^3 der sauren Wasserstoffsuperoxydlösung zu.

---

[1]) *J. Bock* und *R. B. Larsen*, Arch. f. exp. Pathol. und Pharmak. Bd. **81**. S. 15 (1917).

[2]) *Gouwewitsch*, Arch. f. exp. Pathol. und Pharmak. Bd. 57, 214 (1904).

[3]) *G. Fendler* und *W. Stüber*, Zeitschr. f. Unters. d. Nahrungs- und Genußmittel. Bd. 28. S. 9 (1914); Z. Bl. **1914**. II. 805.

Nach dem Abkühlen filtriert man durch ein nasses, glattes Filter von etwa 9 *cm* Durchmesser und wäscht mit kaltem Wasser nach. Das klare Filtrat von etwa 200 cm^3 schüttelt man zunächst mit 50, dann dreimal mit je 25 cm^3 Chloroform aus und dunstet die vereinigten Auszüge ab. Den Rückstand trocknet man bei 100° bis zum Gleichbleiben des Gewichtes, das nach etwa $^1/_2$ Stunde erreicht ist. Der Rückstand wird als Caffein gewogen.

Ein zweites Verfahren beruht auf folgenden Beobachtungen[1]: Konzentrierte Schwefelsäure zerstört einen großen Teil der organischen Substanzen, welche das Caffein bei seiner Extraktion durch die üblichen Verfahren begleiten. Ein bestimmtes Gewicht reinen Caffeins, welches 3 Stunden mit einem großen Überschuß von konzentrierter Schwefelsäure auf 100° erhitzt worden ist, wird vollständig wiedergewonnen, wenn man die Masse mit Wasser verdünnt, neutralisiert und mit Chloroform extrahiert. Neutralisiert man dagegen nicht, so findet man den größten Teil des angewandten Caffeins nur dann wieder, wenn man sehr große Mengen von Chloroform anwendet.

Zur Bestimmung des Caffeins im caffeinfreien Kaffee vermischt man 20 *g* des gemahlenen Produkts mit 15—20 cm^3 konzentrierter Schwefelsäure, erschöpft mit 200, 150 und 100 cm^3 siedendem Wasser, filtriert, dampft das Filtrat ein, neutralisiert, erschöpft mit 50, 35 und 30 cm^3 Chloroform, destilliert das Chloroform ab, reinigt den Rückstand und wägt. Für technische Zwecke neutralisiert man nicht, sondern erschöpft mit 100, 100 und 75 cm^3 Chloroform. Zur Kontrolle kann man im gewogenen Caffein den Stickstoff bestimmen und das Caffein durch Multiplikation mit 3,464 berechnen.

Bei natürlichem Kaffee nehme man 5 *g* des gemahlenen Produkts und 5 cm^3 Schwefelsäure. Enthält der caffeinfreie Kaffee weniger als 0,1% Caffein, so ist die Kaffeemenge zu erhöhen.

Bloch[2]) berichtet über ein von *Vautier* ausgearbeitetes, die Verwendung von Chloroform vermeidendes Verfahren. 5 *g* feingemahlenen Kaffee packt man in eine Filtrierpapierhülse, übergießt sie in einem Soxlethapparat mit 5 cm^3 Ammoniak und einer genügenden Menge Äther und erschöpft die Masse 4, bei „caffeinfreiem" Kaffee 3 Stunden. Den ammoniakalisch-ätherischen Auszug befreit man durch Destillation vom Ammoniak und Äther, nimmt den Rückstand größtenteils mit heißem Wasser auf, filtriert die Lösung in eine Porzellanschale, bringt das Filtrat durch Auswaschen des Filters auf 100—150 cm^3 und dampft das nunmehr fettfreie Filtrat zur Trockne. Den Rückstand nimmt man wieder in etwa 50 cm^3 heißen Wassers auf, filtriert die Flüssigkeit in eine Glaschale, dampft das Filtrat ein und sublimiert den Rückstand

[1]) *G. Costes*, Ann. Chim. analyt. appl. T. **17.** p. 246 (1912). — Ch. Zentralbl. **1912.** II. S. 1065.

[2]) *Bloch*, Schweiz. Wochenschr. f. Chem. u. Pharm. Bd. **56.** S. 329 (1918). — Ch. Zentralbl. **1918.** II. S. 920.

in ein Uhrglas. Letzteres trocknet man 20—30 Minuten bei 100°, läßt 10 Minuten im Exsikkator erkalten und wägt. Nach Befreiung vom Caffein wird das leere Uhrglas nochmals gewogen; die Differenz der beiden Werte gibt die Menge des gefundenen wasserfreien Caffeins an. Die verschiedenen Sorten des sogenannten „caffeinfreien" Kaffees Hag geben hierbei einen zwischen 0,12 und 0,18% liegenden Caffeingehalt.

Abbau und Konstitutionsbeweis.

Die Konstitution des Caffeins wurde von *E. Fischer* aufgeklärt, der auch seine Synthese durchführte.

Er konnte vor längerer Zeit das Caffein durch Chlor und Wasser in Dimethylalloxan und Monomethylharnstoff zerlegen, eine Reaktion, die ganz analog der Zerlegung der Harnsäure ist.[1]) Daraus konnte geschlossen werden, daß das Caffein in sehr naher Beziehung zur Harnsäure steht.

```
CH3.N——CO                                  CH3.N——CO
  |     |                                    |     |
  OC    C—N.CH3     + 2O + H2O =             OC    CO    +
  |     ||  >CH                              |     |
CH3.N——C—N                                 CH3.N——CO
   Caffein                                  Dimethylalloxan

                      /CH3
                  HN<
                      \
                       >CO
                  H2N/
              Monomethylharnstoff
```

Zu einer Lösung von 15 Teilen Caffein in 20 Teilen Salzsäure (spezifisches Gewicht 1,19) und 45 Teilen Wasser gibt man bei einer Temperatur von etwa 50° Kaliumchlorat in kleinen Mengen zu. Nach kurzer Zeit scheidet sich ein dicker Brei von Chlorcaffein ab. Man fährt dann unter gelindem Erwärmen auf dem Wasserbade und häufigem Schütteln mit dem Zusatz von Kaliumchlorat fort, bis eine klare Lösung entstanden ist. Die Operation dauert 1 bis 2 Stunden und erfordert etwa 7 Teile Kaliumchlorat. Zur Isolierung des Dimethylalloxans schüttelt man die Flüssigkeit mit Äther aus. Beim Verdunsten der getrockneten Ätherlösung hinterbleibt das Dimethylalloxan als Sirup, der allmählich, insbesondere auf Zusatz von wenig Wasser, zu Kristallen erstarrt. Um den Monomethylharnstoff zu gewinnen, neutralisiert man die Flüssigkeit zunächst mit Bleiweiß und verdampft das Filtrat im luftverdünnten

[1]) *E. Fischer*, Ber. d. Deutsch. chem. Ges. Bd. 14. S. 637, 1905 (1881). — Ann. d. Chem. Bd. 215. S. 253 (1882).

Raume auf dem Wasserbad. Aus dem Rückstand wird der Harnstoff mit Alkohol ausgezogen und bleibt beim Verdampfen des Alkohols, gemengt mit salzsaurem Methylamin, als Sirup zurück. Versetzt man den letzteren unter guter Abkühlung mit kalter, ausgekochter Salpetersäure, so scheidet sich das Nitrat des Harnstoffs als dicker Kristallbrei ab, welcher von der Mutterlauge durch Absaugen und Waschen mit eiskaltem Alkohol befreit wird. Das Nitrat wird mit Barytwasser versetzt, der überschüssige Baryt mit Kohlensäure gefällt, das Filtrat verdampft und der Rückstand mit absolutem Alkohol aufgenommen. Auf Zusatz von Äther scheidet sich der Harnstoff in farblosen Prismen vom Schmelzpunkt 102° ab.

Aus der Spaltung in Dimethylalloxan und Monomethylharnstoff ergibt sich auch, daß von den 10 Wasserstoffatomen des Caffeins 9 in Methylgruppen enthalten sind, während das 10. eine Sonderstellung einnimmt. Diese Sonderstellung läßt sich nach *Fischer* auch daran erkennen, daß man 1 Atom Wasserstoff des Caffeins, und zwar nur eins durch Chlor oder Brom ersetzen kann. Ferner gelang ihm die Verwandlung des Chlor- und Brom-Caffeins in das Hydroxycaffein und der Nachweis, daß diese Verbindung eine ungesättigte Gruppe enthält, weil sie durch Brom und Alkohol in das Diäthoxy-hydroxycaffein verwandelt wird. Durch Abbau des letzteren erhielt *Fischer* dann weiter das Apocaffein, die Caffursäure, die Hydrocaffursäure und das Methylhydantoin, ferner das Hypocaffein und das Caffolin. Endlich gelang es, die Base aus dem Xanthin durch Methylierung darzustellen und dadurch als Trimethylxanthin zu charakterisieren.

Der Beweis, daß im Caffein dasselbe Kohlenstoffstickstoffgerüst wie in der Harnsäure vorliegt, läßt sich auch unter Vermittlung des Hydroxycaffeins erbringen. Es läßt sich leicht aus der Harnsäure durch Methylierung in wässerig-alkalischer Lösung gewinnen. Es entsteht auch, ähnlich der Harnsäure, aus der entsprechenden Pseudoharnsäure.

```
CH3.N——CO                                   CH3.N——CO
 |      |  CH3                                |      |
OC     HC.N.CO.NH2        —H2O→              OC     C—N.CH3
 |      |                                     |      ‖   >C.OH
H3C.N——CO                                   CH3N———C—N
Trimethyl-Pseudoharnsäure                     Hydroxycaffein

                    H3C.N——CO
                     |      |
                    OC     C——N.CH3
                     |      ‖   >CH
                    CH3.N——C——N
                         Caffein
```

Bei der Methylierung, bewirkt durch Schütteln der wässerig-alkalischen Lösung mit Jodmethyl, verwandelt sich das Hydroxycaffein fast voll-

ständig in Tetramethylharnsäure. Das Hydroxycaffein entsteht auch aus Caffein unter Vermittlung des Monobromcaffeins.

Darstellung von Bromcaffein[1]), $C_8H_9BrN_4O_2$. 10 *g* getrocknetes Caffein werden in 50 *g* kaltes, getrocknetes Brom allmählich eingetragen, wobei zuerst ein dunkelrotes Bromadditionsprodukt entsteht. Nach 12stündiger Einwirkung wird das Brom auf dem Wasserbade abdestilliert und der Rückstand im Ölbade auf 150° erhitzt, bis die Entwickelung von Bromwasserstoffsäure und Brom fast beendet ist. Die zurückbleibende feste, rotgefärbte Masse wird mit einer konzentrierten Lösung von schwefliger Säure erst in der Kälte und später bis zur vollständigen Entfärbung in der Wärme behandelt. Der größte Teil des Bromcaffeins bleibt hierbei als weiße, kristallinische Masse zurück. Den Rest gewinnt man aus der sauren Lösung durch Fällen mit Ammoniak. Die Ausbeute beträgt 80% der theoretischen Menge. Zur vollständigen Reinigung wird die Lösung in konzentrierter Salzsäure gelöst und mit Wasser gefällt. Das Bromcaffein schmilzt bei 206°, ist sehr schwer löslich in Wasser und Alkohol, ziemlich leicht löslich in heißer Essigsäure und Salzsäure.

Überführung von Brom- in Äthoxycaffein[2]) $C_8H_9N_4O_2.(OC_2H_5)$. Erhitzt man 3 Teile gepulvertes Bromcaffein mit einer Lösung von 2 Teilen Ätzkali in 10 Teilen Alkohol zum Kochen, so findet eine lebhafte Reaktion statt und die Flüssigkeit bleibt bei größeren Mengen ohne weitere Wärmezufuhr in starkem Sieden. Sobald alles Bromcaffein gelöst ist, filtriert man siedend heiß von dem abgeschiedenen Bromkalium. Beim starken Abkühlen erstarrt das Filtrat zu einem Brei von farblosen Kristallen, welche durch Umkristallisieren aus heißem Wasser oder verdünntem Alkohol leicht gereinigt werden können. Es schmilzt bei 140°, ist leicht löslich in heißem Alkohol, schwer löslich in Wasser und Äther und unlöslich in Alkalien. In verdünnter Salzsäure löst es sich in der Kälte ohne Zersetzung. In der Wärme wird es dagegen glatt in Chlormethyl und Hydroxycaffein gespalten.

Überführung von Äthoxy- in Hydroxycaffein[2]), $C_8H_9N_4O_2.(OH)$. Beim Erwärmen der salzsauren Lösung von Äthoxycaffein findet plötzlich eine lebhafte Entwicklung von Chloräthyl statt, und nach kurzer Zeit scheidet sich das Hydroxycaffein in feinen Nadeln ab. Aus der Mutterlauge erhält man durch Verdampfen oder vorsichtige Neutralisation mit Ammoniak eine zweite Kristallisation. Es schmilzt gegen 350°, ist in Wasser schwer löslich und kristallisiert aus der heißen Lösung in weißen verfilzten Nadeln.

Verwandlung der 1, 3, 7-Trimethyl-pseudoharnsäure in Hydroxycaffein.[2]) Dieselbe findet außerordentlich

[1]) *E. Fischer*, Ber. d. Deutsch. chem. Ges. Bd. **14**. S. 637 (1881).
[2]) *E. Fischer*, Ber. d. Deutsch. chem. Ges. Bd. **30**. S. 567 (1897).

leicht beim Erhitzen mit verdünnter Salzsäure statt. Ein Teil kristallwasserhaltige Trimethylpseudoharnsäure wird mit 10 Teilen 1%iger Salzsäure auf dem Wasserbade erwärmt, wobei sehr bald klare Lösung eintritt. Nach 25 Minuten erfolgt schon die Kristallisation des Hydroxycaffeins, nach $1^1/_2$ Stunden wird die Flüssigkeit abgekühlt und das ausgeschiedene Hydroxycaffein filtriert. Die Ausbeute beträgt 88% der Theorie.

Die Darstellung der 1, 3, 7-Trimethyl-pseudoharnsäure[1]) gestaltet sich folgendermaßen. Man sättigt 50 *g* der käuflichen Lösung von Methylamin, welche 33% Base enthält, mit Schwefeldioxyd, fügt dann ungefähr die gleiche Menge Methylamin wieder zu, bis der Geruch der Base wahrnehmbar ist, vermischt mit 50 *g* Dimethylalloxan und erwärmt die Mischung 1 Stunde auf 65—70°. Beim Erkalten kristallisieren 4 *g* Trimethyluramil aus. Das Filtrat hievon wird zunächst im Vakuum aus einem Wasserbade bei 40° möglichst stark eingedampft, dann der Kristallbrei mit 50 cm^3 rauchender Salzsäure übergossen und das Gemisch noch bei 0° mit gasförmiger Salzsäure gesättigt. Die klare Lösung bleibt 5 Stunden bei Zimmertemperatur stehen und wird jetzt wiederum im Vakuum bei 40° bis zur Abscheidung eines Kristallbreies verdampft. Letzterer wird in wenig kaltem Wasser gelöst und die Flüssigkeit vorsichtig mit Ammoniak und Ammoniumcarbonat neutralisiert. Ein Überschuß der Base muß sofort durch Essigsäure wieder abgestumpft werden. Bei dieser Operation scheidet sich das Trimethyluramil als schwach rötlich gefärbte, dicke kristallinische Masse ab. Seine Menge beträgt 40% des angewandten Dimethylalloxans, so daß die Gesamtausbeute ungefähr 50% des Ausgangsmaterials beträgt. Zur Überführung in 1, 3, 7-Trimethylpseudoharnsäure werden 3 *g* Trimethyluramil mit 2 *g* reinem Kaliumcyanat, welches in 5 cm^3 Wasser gelöst ist, auf dem Wasserbade erwärmt. Dabei tritt bald klare Lösung ein, und nach halbstündigem Erwärmen ist die Umwandlung beendet. Versetzt man nach dem Erkalten die farblose Flüssigkeit vorsichtig mit Salzsäure, so fällt die Trimethylpseudoharnsäure als kristallinisches Pulver aus. Die Ausbeute beträgt 85%.

Synthesen.

Außer den bereits im Vorhergehenden Angeführten hat *E. Fischer* zum Teil mit seinen Schülern noch mehrere Synthesen des Caffeins mit Hilfe von methylierten Harnsäuren durchgeführt. Wir führen von denselben noch folgende an.

Tetramethylharnsäure entsteht bei der Methylierung der Harnsäure in wässerig-alkalischer Lösung. Sie geht beim Erhitzen mit Phos-

[1]) *E. Fischer*, Ber. d. Deutsch. chem. Ges. Bd. **30**. S. 567 (1897).

phoroxychlorid in Chlorcaffein über, indem das in Stellung 9 befindliche Methyl samt dem benachbarten Sauerstoff abgelöst wird.[1]) Das Chlorcaffein kann leicht zu Caffein reduziert werden.

```
HN——CO                          CH3.N——CO
|    |                               |     |
OC   C—NH        7 CH3              OC    C—N.CH          PoCl3
|    |  >CO     ———→                 |    ||  >CO        ———→
HN——C—N.H                         CH3.N——C—N.CH3
Harnsäure                         Tetramethylharnsäure

            CH3.N——CO
                |    |
               OC    C—N.CH3        Caffein
                |    ||  >C Cl     ———→
            CH3.N——C—N
                 Chlorcaffein
```

Ü b e r f ü h r u n g der Harnsäure in T e t r a m e t h y l h a r n s ä u r e.[2]) Die Alkylierung der Harnsäure wurde früher ausschließlich durch Behandlung von trockenem harnsauren Blei mit Jodalkylen ausgeführt und man gelangte auf diese Weise nur bis zu Dialkylverbindungen. Nach dem Verfahren von *E. Fischer* ist für die Alkylierung der Harnsäure der trockene Weg nicht erforderlich, sondern die Alkylierung findet auch in wässeriger Lösung bei Einwirkung von Halogenalkylen auf die Alkalisalze der Harnsäure und ihrer Alkylderivate statt. Dieses Verfahren führt, im Gegensatz zu der älteren Methode, bei wiederholter Anwendung direkt von der Harnsäure bis zu ihren Tetraalkylderivaten. Der Schmelzpunkt der Tetramethylharnsäure liegt bei 223°, der Geschmack ist stark bitter. Sie löst sich in etwas weniger als 3 Teilen siedendem Wasser und in ungefähr 27 Teilen kochendem absoluten Alkohol. In Wasser von 20° löst sie sich 1:39. Aus warmem Wasser kristallisiert sie in großen, derben Formen oder auch in langen, feinen Nadeln.

V e r w a n d l u n g d e r T e t r a m e t h y l h a r n s ä u r e i n C h l o r c a f f e i n.[3]) Dieselbe erfolgt beim Erhitzen mit Phosphoroxychlorid, indem das in Stellung 9 befindliche Methyl samt dem benachbarten Sauerstoff abgelöst wird. Die Reaktion verläuft zwar nicht so glatt wie die Überführung des Hydroxycaffeins in Chlorcaffein oder der 1,3-Dimethylharnsäure in Chlortheophyllin, aber sie ist insofern beachtenswert, als durch sie zum ersten Mal der direkte Übergang von der Harnsäure zum Caffein möglich wurde.

---

[1]) *E. Fischer,* Ber. d. Deutsch. chem. Ges. Bd. **30**. S. 3010 (1897).
[2]) *E. Fischer,* D. R. P. Nr. 91811 vom 22. März 1896; Chem. Zentralbl. **1897**. Bd. II. S. 157.
[3]) *E. Fischer,* Ber. d. Deutsch. chem. Ges. Bd. **30**. S. 3009 (1897).

Wird Tetramethylharnsäure mit der fünffachen Menge frisch destilliertem Phosphoroxychlorid im geschlossenen Gefäß im Ölbad auf 160° erhitzt, so löst sie sich bald klar auf und geht allerdings recht langsam und nur zum Teil in Chlorcaffein über. Man setzt deshalb das Erhitzen mindestens 10 Stunden fort, wobei sich die Flüssigkeit sehr schwach braun färbt. Beim Erkalten scheidet sich eine reichliche Menge von Kristallen ab. Beim Öffnen des Rohres entweicht sehr wenig Gas, es scheint deshalb das Methyl nicht als Chlormethyl abgespalten zu werden. Um das Chlorcaffein zu isolieren, verdampft man die ganze Masse, ohne sie vorher zu filtrieren, am besten unter vermindertem Druck, bis das Phosphoroxychlorid verschwunden ist, und behandelt den amorphen Rückstand mit kaltem Wasser. Dabei bleibt das rohe Chlorcaffein als schwach grau gefärbte, kristallinische Masse zurück, während unveränderte Tetramethylharnsäure und Phosphorverbindungen in Lösung gehen.

Die Ausbeute an unlöslichen Chlorprodukten beträgt nach zehnstündigem Erhitzen 70% der angewandten Tetramethylharnsäure. Will man aus der wässerigen Mutterlauge die unveränderte Tetramethylharnsäure zurückgewinnen, so wird dieselbe durch Natronlauge nahezu neutralisiert, zur Trockne verdampft und der Rückstand mit Chloroform ausgelaugt. Die Menge der zurückgewonnenen Säure beträgt bei obigem Versuch 15% der angewandten Menge. Das Chlorcaffein ist durch ein anderes chlorreicheres Produkt verunreinigt, von welchem es durch wiederholte Kristallisation aus heißem Alkohol befreit werden kann. Vollständiger aber gelingt die Trennung auf folgende Art: Der rohe Chlorkörper wird mit der 5fachen Menge Salzsäure (spezifisches Gewicht 1,19) 3 Stunden auf 130° erhitzt, dann die Lösung samt dem gebildeten Niederschlage zur Trockne verdampft, der Rückstand mit kalter, stark verdünnter Natronlauge ausgezogen und das unlösliche Chlorcaffein aus heißem Alkohol umkristallisiert. Das so gereinigte Präparat schmilzt bei 186—188°.

Die Ausbeute an reinem Chlorcaffein beträgt 30% der angewandten Tetramethylharnsäure.

Die Überführung des Chlorcaffeins in Caffein[1] geschieht durch Reduktion. Löst man das Chlorcaffein in 20%iger heißer Salzsäure und trägt unter Umschütteln kleine Mengen von Zinkstaub ein, bis eine Probe auf Zusatz von Wasser keine Fällung mehr gibt, so ist die Reduktion beendet. Zur Isolierung des Caffeins verdampft man die salzsaure Lösung auf dem Wasserbade und fällt das Zink nach dem Verdünnen mit Wasser durch Ammoniak und Schwefelammonium. Aus dem stark konzentrierten Filtrat scheidet sich beim Erkalten die in Salmiaklösung schwer lösliche Base fast vollständig in feinen Nadeln ab vom Schmelzpunkt 232°.

---

[1]) *E. Fischer,* Ann. d. Chem. Bd. **215**. S. 263 (1882).

Theobromin.

3, 7-Dimethyl-2, 6-Dioxypurin (3, 7-Dimethylxanthin):

```
      HN——————CO
      |       |
      OC      C——N.CH3
      |       ||   >CH
CH3.N———————C——N
```

Das Theobromin, $C_7 H_4 N_4 O_2$, wurde 1842 von *Woskresensky* in den Kakaobohnen, und zwar in den Cotyledonen derselben entdeckt, dann von *Bley* in deren Schalen nachgewiesen und später von *Schlagdenhauffen* in den Cotyledonen der Colanüsse aufgefunden. Man kann es außer auf synthetischem Wege aus der käuflichen entölten Kakaomasse darstellen. Die gebräuchlichen Kakaoarten enthalten 1—2% Theobromin.

Mitscherlich[1]) kocht die entfettete Kakaomasse mit verdünnter Schwefelsäure (30 Wasser : 1 Schwefelsäurehydrat) bis zur völligen Umwandlung des Stärkemehls in Zucker und kocht dann die Masse mit kohlensaurem Blei. Die Lösung wird alsdann durch Hefe in Gärung versetzt, nach Beendigung derselben mit Soda neutralisiert und konzentriert. Das sich ausscheidende Theobromin wird durch wiederholtes Auflösen in Salpetersäure und Fällen mit Ammoniak gereinigt.

E. Schmidt und *Pressler*[2]) vermischen die entfettete oder durch Auspressen vom Fett möglichst befreite Kakaomasse mit der Hälfte ihres Gewichtes an frisch bereitetem Kalkhydrat und extrahieren diese Mischung mit 80%igem Alkohol am Rückflußkühler. Beim Erkalten der nahezu farblosen Flüssigkeit kristallisiert ein Teil des Theobromins aus. Der Rest desselben wird durch Verdunsten des Alkohols erhalten und durch Umkristallisieren gereinigt.

Eigenschaften: Das Theobromin bildet ein weißes, aus kleinen rhombischen Prismen bestehendes Pulver, sublimiert unzersetzt bei etwa 290°, ohne vorher zu schmelzen. Es ist leicht löslich in heißem Wasser und Alkohol, fast unlöslich in Äther und Tetrachlorkohlenstoff von 18°, sowie in Petroläther. Seine Trennung von Caffein wird daher am zweckmäßigsten durch Tetrachlorkohlenstoff bewerkstelligt, von anderen verwandten Körpern wie Theophyllin, Xanthin usw. durch ammoniakalische Silberlösung oder durch Kupferoxydulsalze, wodurch jene gefällt werden.

Die Dimethylxanthine rufen Diurese hervor, und zwar stärker als Caffein. Unter ihnen ist Theobromin das schwächst wirkende, Theophyllin und Paraxanthin sind stärker. Das Theobromin wird als Diuretikum verwendet.

---

[1]) *Mitscherlich,* Der Kakao und die Schokolade 1859.

[2]) *E. Schmidt* und *Preßler,* Ann. d. Chem. Bd. **217**. S. 288 (1873).

Das Theobromin ist eine schwache Base, die sich aber gleichwohl mit Basen (Metallen) wie mit Säuren verbindet. Das **Natriumsalz**, erhalten durch Verdunsten einer Lösung von Theobromin in Natronlauge im Vakuum, ist undeutlich kristallinisch, in Wasser äußerst löslich und wird durch Kohlensäure zerlegt. Eine Doppelverbindung des Natriumtheobromins mit Natriumacetat kommt als Agurin in den Handel.

Abbau und Konstitutionsbeweis.

Strecker zeigte 1861 die Verwandlung des Theobromins in Caffein durch Methylierung. 21 Jahre später hat *E. Fischer* das Xanthin durch Erhitzen seines Bleisalzes mit Jodmethyl im geschlossenen Rohr auf 100° in Theobromin übergeführt. Ferner zeigte *Fischer*, daß Theobromin durch feuchtes Chlor in Monomethylharnstoff und Monomethylalloxan gespalten wird, ganz analog der Spaltung des Caffeins in Dimethylalloxan und Monomethylharnstoff [1]):

$$C_7H_8N_4O_2 + 2O + H_2O = (CH_3).NH.CONH_2 + C_4H(CH_3)N_2O_4.$$

Die entscheidenden Daten für die Beurteilung der Struktur des Theobromins hat erst die Synthese desselben aus der 3,7-Dimethylharnsäure geliefert.

Caffolid-Abbau des Theobromins. [2]) Bei der Oxydation des Theobromins mit Kaliumchlorat und verdünnter Salzsäure bei 40—50° werden zwei Sauerstoffatome und ein Molekül Wasser aufgenommen und es entsteht 3,7-Dimethyl-harnsäureglykol (I). Beim Erwärmen mit Wasser geht es in 1-Methyl-5-oxy-hydantoyl-9-methylharnstoff (II) über, das bei weiterem Abbau 1-Methyl-caffolid (III) und schließlich 1-Methyl-5-oxy-hydantoylamid (IV) liefert.

```
            I.                                      II.
     HN———CO                                NH——CO
     |     |                                |     |
     OC    C(OH)—N(CH3)                     OC    C(OH)—N(CH3)
     |     |       >CO                      |     |       >CO
(CH3)N————C(OH)—NH                     (CH3)NH    CO————NH

            III.                             IV.
     HN————CO                            H2N.CO
    OC<|     |                                |
      O      C——N(CH3)                   HO.C——N(CH3)
             |    >CO                         |    >CO
             CO—NH                            CO—NH
```

---

[1]) *E. Fischer*, Ber. d. Deutsch. chem. Ges. Bd. **15**. S. 32 (1882).

[2]) *H. Clemm*, Ber. d. Deutsch. chem. Ges. Bd. **31**. S. 1450 (1898); *H. Biltz* und *Topp*, Ber. d. Deutsch. chem. Ges. Bd. **44**. S. 1524 (1911).

3,7-Dimethyl-harnsäureglykol (I). In ein Gemisch von 10 *g* Theobromin, 4 *g* Wasser (1 *g* mehr als zur Umsetzung erforderlich) und 30 cm^3 Eisessig wird ein lebhafter Chlorstrom geleitet. Zunächst verdickt sich die Masse etwas, wohl unter Bildung von Theobromin-acetat. Bei weiterem Einleiten von Chlor steigt die Temperatur etwas und wird durch Kühlung mit Wasser auf etwa 40° erhalten; doch scheint ein Steigen bis auf 50° kaum schädlich zu sein. In etwa 20 bis 30 Minuten geht alles in Lösung. Nun wird durch einen *Gooch*-Tiegel oder besser *Büchner*-Trichter mit Asbestpolster gesaugt und das Filtrat nach Entfernen etwa noch vorhandenen freien Chlors durch einen Luftstrom in einer Kristallisierschale im Vakuumexsikkator über konzentrierte Schwefelsäure und angefeuchtetem Kaliumhydroxyd zur Kristallisation gestellt. Zum Nachspülen werden etwa 5 *cm* Wasser benutzt. Die Kristallabscheidung beginnt manchmal schon nach $^1/_2$ Stunde. Nach 1—2 Tagen ist sie beendet. Nun wird die Masse mit Wasser verdünnt und abgesaugt. Die Ausbeute wechselt etwas, beträgt aber im Mittel vieler Darstellungen 50% vom angewandten Theobromin; gelegentlich steigt sie auf 70%. Bei der Oxydation ist schnelles Chlorieren zu empfehlen.

Zur Reinigung wird das Rohprodukt in der 10—11fachen Menge kochenden Wassers gelöst, die Lösung sofort filtriert und das Filtrat schnell abgekühlt. So werden etwa 90% Reinprodukt erhalten; sehr kleine, schuppige Blättchen. Es löst sich in den meisten Lösungsmitteln sehr wenig, so in Alkohol, Methylalkohol, Essigester, Chloroform; reichlicher in Eisessig. Seine Löslichkeit in Wasser von 90° beträgt etwa 1:10; Zersetzungstemperatur 201—203°

1-Methyl-5-oxy-hydantoyl-9-methyl-harnstoff (II). Zur Isomerisation des Dimethylharnsäureglykols dampft man einfach eine Lösung von 5 *g* in 50—60 cm^3 Wasser auf dem Wasserbade ein, bis nach etwa 5 Stunden ein dünnflüssiger Sirup zurückgeblieben ist. Dieser scheidet beim Stehen langsam große Kristalle ab, die nach 3—4 Tagen abgesaugt werden. Ausbeute 85—90%. Während des Eindampfens entweicht ein wenig Methylamin. Das Präparat kann aus wenig warmem Wasser umkristallisiert werden.

Schmelzpunkt am langen Thermometer 198—200°, bei schnellerer Temperatursteigerung wird 203—204° gefunden.

1-Methyl-caffolid (III). Eine Mischung von 2 *g* fein gepulvertem Methyl-oxy-hydantoyl-methyl-harnstoff und 200 cm^3 Essigester wird unter Eiskühlung mit Chlorwasserstoff gesättigt. Dabei geht alles in Lösung, was zunächst überraschend ist, da Methylammoniumchlorid sich in Essigester nicht löst. Es stellt sich aber heraus, daß es in chlorwasserstoffhaltigem Essigester — vielleicht als salzsaures Salz — recht leicht löslich ist: 20 cm^3 davon nehmen 0,5 *g* Methylammoniumchlorid leicht auf. Die Lösung wird unter Evakuieren auf dem Wasserbade eingedampft und der Rückstand fünfmal mit je 100 cm^3 Essigester

ausgekocht. Dabei bleibt 0,45 *g* Methylammoniumchlorid (ber. 0,59 *g*) vom Schmelzpunkt 231—232° zurück. Die Filtrate werden unter Evakuieren auf ein kleines Volumen eingedampft und zur Kristallisation stehen gelassen. Innerhalb 4 Tage kristallisiert langsam 1,1 *g* Methylcaffolid. Im Durchschnitt werden bei mehreren solcher Darstellungen 60—70% der berechneten Ausbeute erhalten.

1 Methyl-caffolid löst sich etwa in der gleichen Masse Wasser von 90°. Auch in Alkohol, Methylalkohol, Aceton und Eisessig löst es sich sehr leicht; weniger löst es sich in Essigester, in Benzol, Ligroin, Äther, Chloroform und Tetrachlorkohlenstoff ist es so gut wie unlöslich.

Das Rohprodukt wird aus wenig Wasser kristallisiert, wobei sich langsam Prismen ausscheiden; ein Verlust bis zu 30% ist dabei nicht zu vermeiden. Schmelzpunkt 215—216°; bei rascherem Erhitzen 218 bis 219° (Zersetz. k. Th.).

1-Methyl-5-oxy-hydantoylamid (IV). Wie alle Caffolide verliert 1-Methyl-caffolid beim Kochen mit Wasser ein Molekül Kohlendioxyd und geht unter Aufnahme eines Moleküls Wasser in methyliertes Oxy-hydantoylamid über.

Eine Lösung von 1,5 *g* 1-Methyl-caffolid in 40 *cm*³ Wasser wird unter Rückfluß gekocht, bis — nach 1½ Stunden — kein Kohlendioxyd mehr entweicht. Währenddessen wird ein von Kohlendioxyd befreiter Luftstrom durchgeleitet. Die abziehenden Gase gehen durch Bariumhydroxydlösung: es fällt 1,6 *g* Bariumcarbonat aus (ber. 1,5 *g*). Die umgesetzte Lösung wird auf dem Wasserbade eingedampft. Der zunächst amorphe Rückstand erstarrt beim Anreiben mit einem Tropfen Alkohol allmählich kristallinisch. Schließlich wird mit etwas Gemisch von Alkohol und Essigester verrieben und abgesaugt. Ausbeute 1,2 *g*. Schmelzpunkt 203—205° (k. Th.) unter lebhafter Zersetzung.

Oxydation von 1-Methyl-5-oxy-hydantoylamid zu Methyl-parabansäure. 0,5 *g* 1-Methyl-5-oxy-hydantoylamid wird mit 0,5 *g* Kaliumdichromat, 0,7 *g* konzentrierter Schwefelsäure und 5 *cm*³ Wasser zwei Stunden gekocht. Nach dem Erkalten wird die Lösung etwas mit Wasser verdünnt und fünfmal ausgeäthert. Beim Verdunsten des Äthers bleibt 0,25 *g* Methylparabansäure (ber. 0,37 *g*), die nach Kristallisation aus Wasser bei 152—153° (k. Th.) schmilzt.

Synthesen.

Nachdem die dem Theobromin entsprechende 3,7-Dimethylharnsäure synthetisch erhalten war, ist es *E. Fischer* gelungen, sie in Harnsäure überzuführen.[1]) Bei der Behandlung der 3,7-Dimethylharnsäure mit einem Gemisch von Phosphoroxychlorid und Phosphorpentachlorid entsteht das Dimethyl-dioxy-chlorpurin (I), welches durch Erhitzen mit Ammoniak in die entsprechende Aminoverbindung (II) verwandelt wird.

---

[1]) *E. Fischer*, Ber. d. Deutsch. chem. Ges. Bd. 30. S. 1839 (1897).

Bei abermaliger Behandlung mit Phosphoroxychlorid wird dann das in Stellung 8 befindliche Sauerstoffatom gegen Chlor ausgetauscht und es entsteht das 3,7-Dimethyl-6-amino-2-oxy-8-chlorpurin, welches durch Reduktion in das 3,7-Dimethyl-6-amino-2-oxypurin (III) übergeht. Diese Base verliert endlich bei der Behandlung mit salpetriger Säure die Aminogruppe und es entsteht das Theobromin.

```
          I.                              II.
   N=====C.Cl                      N=====C.NH2
   |     |                         |     |
   OC    C—N.CH3                   OC    C—N.CH3
   |     ||  >CO                   |     ||  >CO
CH3.N————C—NH                  CH3.N————C—NH

                     III.
               N=====C.NH2
               |     |
               OC    C—N.CH3
               |     ||  >CH
            CH3.N————C—N
```

Durch diese Versuche ist aber nicht allein die erste Synthese des Theobromins möglich geworden, sondern auch das entscheidende tatsächliche Material für die Feststellung seiner Struktur gewonnen. Denn die eben erwähnten beiden Aminokörper geben bei der Oxydation mit Chlor kein Methylguanidin und unterscheiden sich dadurch scharf von isomeren Verbindungen, welche dem Paraxanthin entsprechen und welche unter denselben Bedingungen mit größter Leichtigkeit Guanidin bzw. Methylguanidin liefern. Durch diese Beobachtung war also die Stellung der Methylgruppen im Theobromin festgelegt.

2. Eine andere, einfachere Synthese des Theobromins ist später von *E. Fischer* [1]) und *Ach* beschrieben worden. Sie besteht darin, daß man von der 3-Methylharnsäure, welche durch direkte Methylierung der Harnsäure entsteht, ausgeht, diese in Methylchlorxanthin und letzteres durch Methylierung in Chlortheobromin verwandelt.

Verwandlung der 3-Methylharnsäure in 3-Methylchlorxanthin.[2]) 1 Teil getrocknete und fein gepulverte, reine 3-Methylharnsäure ($\varkappa$-Methylharnsäure) wird mit 8,5 Teilen Phosphoroxychlorid im geschlossenen Gefäß unter steter Bewegung auf 130 bis 140° erhitzt, bis eine klare, braunrote Lösung entstanden ist. Je nach dem Grade der Verteilung und der mechanischen Bewegung sind hierzu 5—9 Stunden erforderlich. Die Lösung wird dann im Vakuum zur Entfernung des Phosphoroxychlorids möglichst vollständig einge-

---

[1]) *E. Fischer* und *Ach*, Ber. d. Deutsch. chem. Ges. Bd. **31**. S. 1980 (1898).

[2]) *E. Fischer* und *F. Ach*, Ber. d. Deutsch. chem. Ges. Bd. **31**. S. 1982 (1898).

dampft und der braune, firnisartige Rückstand mit der 20fachen Menge Alkohol 2—3 Stunden am Rückflußkühler erwärmt. Dabei entsteht anfangs eine klare Lösung, aus welcher sich aber bald das Methylchlorxanthin als körnige, gelbe Kristallmasse abscheidet. Die Gewinnung desselben aus dem firnisartigen Rohprodukt kann übrigens auch durch Behandlung mit Wasser geschehen, wobei zuerst unter lebhafter Erwärmung Lösung erfolgt und dann nach einiger Zeit die Kristallisation des Methylchlorxanthins eintritt. Das Produkt wird zunächst in verdünnter Natronlauge heiß gelöst, mit Tierkohle behandelt, durch Schwefelsäure wieder ausgefällt und dann aus heißem Wasser, wieder unter Zusatz von Tierkohle, umkristallisiert, bis es farblos geworden ist.

Das 3-Methylchlorxanthin zersetzt sich bei 340—345° unter Aufschäumen. Die wasserhaltige Verbindung verlangt zur Lösung ungefähr 250 Teile kochendes Wasser.

Verwandlung von 3-Methylchlorxanthin in Chlortheobromin. Dieselbe läßt sich in alkalischer Lösung sowohl mit Jodmethyl wie mit methylschwefelsaurem Kalium ausführen. Bei Anwendung des erstern löst man 11 *g* Methylchlorxanthin in 66 cm^3 Normalkalilauge, fügt 10 *g* Jodmethyl ($1^1/_3$ Molekül) hinzu und erhitzt im geschlossenen Rohr unter dauerndem Schütteln 3 Stunden auf 90°. Schon während der Operation scheidet sich das Chlortheobromin kristallinisch ab. Im zweiten Falle wird 1 *g* Methylchlorxanthin wiederum in 6 cm^3 Normalkalilauge gelöst und nach Zusatz von 1,2 *g* methylschwefelsaurem Kalium im geschlossenen Rohr 4—5 Stunden auf 140 bis 150° erhitzt. Auch hier fällt das Chlortheobromin schon in der Wärme aus. Die Ausbeute ist in beiden Fällen recht befriedigend. Zur Reinigung wird das Produkt in Alkali oder Ammoniak gelöst und durch verdünnte Säuren oder durch Wegkochen des Ammoniaks wieder gefällt. War das Methylchlorxanthin rein, so ist auch das Chlortheobromin kaum gefärbt. Zur völligen Reinigung wird dasselbe aus ungefähr 250 Teilen siedendem Wasser umkristallisiert. Es scheidet sich aus dieser Lösung beim raschen Abkühlen in feinen, farblosen, häufig büschelförmig verwachsenen Nädelchen oder beim langsamen Erkalten in glänzenden, kurzen Prismen ab. Die Verbindung schmilzt bei 291° (korr. 304°) zu einer fast farblosen Flüssigkeit.

Die Reduktion der Chlorverbindung zum Theobromin gelingt am leichtesten mit Jodwasserstoff. Man erwärmt die Verbindung mit der 8fachen Menge Jodwasserstoffsäure vom spezifischen Gewicht 1,96 unter Zusatz von Jodphosphonium auf dem Wasserbade, wobei nach 15—20 Minuten eine klare, farblose Lösung entsteht. Beim Verdampfen derselben bleibt das Theobromin-Jodhydrat in farblosen Kristallen zurück. Dieselben werden entweder durch Wasser oder noch besser durch Ammoniak zerlegt, das überschüssige Ammoniak weggedampft und der Rückstand mit kaltem Wasser gewaschen. Durch Umkristallisieren des Rohproduktes aus heißem Wasser erhält man das

Theobromin in farblosen, kleinen Kristallen, welche gegen 345° schmelzen und alle Eigenschaften der natürlichen Base, insbesondere auch die charakteristische Verbindung mit Salpetersäure und Silbernitrat liefern. Die Ausbeute ist so gut wie quantitativ.

Bald nach dem Erscheinen der *E. Fischer*schen Arbeiten konnte *W. Traube* zeigen, daß sich die Purinkörper auch auf einem anderen als dem vorstehend beschriebenen Wege ohne Vermittelung der Harnsäure synthetisch bereiten lassen. Als Ausgangspunkt dient hier Cyanessigsäure, die aus Chloressigsäure leicht darstellbar ist. Aus Cyanacetyl-monomethylharnstoff, dem Kondensationsprodukt von Cyanessigsäure und sym. Monomethylharnstoff erhält man zunächst 4-Amino-3-methyl-uracil. Letzteres liefert mit salpetriger Säure eine Isonitrosoverbindung, die sich leicht zum 4,5-Diamino-methyluracil reduzieren läßt. Das Diamin kann durch Kochen mit Ameisensäure wie andere o-Diamine in die zugehörige Methylverbindung, das Methylxanthin, übergeführt werden, welches sich durch weitere Methylierung leicht in Theobromin und Caffein verwandeln läßt. In analoger Weise erhält man, vom sym. Dimethylharnstoff ausgehend, das 1,3-Dimethylxanthin oder Theophyllin.

```
    NH——CO                          HN——CO
    |    |                          |    |
    CO   CH₂        ——→             CO   CH            ——→
    |    |          NaOH            |    ||            HNO₂
 CH₃.NH  CN                      CH₃.N——C.NH₂
 Cyanacetyl-                    Methyl-aminouracil
 methylharnstoff

    HN——CO                          HN——CO
    |    |                          |    |
    CO   C.NO       ——→             CO   C.NH₂         ——→
    |    ||         Reduktion       |    ||            CH₂O₂
 CH₃.N——C.NH₂                    CH₃.N——C.NH₂

    HN——CO                          HN——CO
    |    |                          |    |
    CO   C—NH       ——→             CO   C—N.CH₃
    |    ||  >CH    CH₃J            |    ||  >CH
 CH₃.N——C—N                      CH₃.N——C—N
```

Die verschiedenen Methoden zur Synthese von Xanthinbasen entbehren nicht der praktischen Bedeutung. Caffein ist schon längere Zeit im Gebrauch als nervenerregendes und die Herztätigkeit belebendes Mittel, Theobromin als Diuretikum. Sie mußten aus Tee und Kakao durch Extraktion bereitet werden. Die Fabrikation ist nicht ganz unbedeutend, denn man darf ihren Wert auf mehr als eine Million Mark jährlich schätzen.

Theobromin und Theophyllin werden von den Farbenfabriken vormals *Friedrich Bayer & Co.* in Elberfeld auf direktem synthetischen Wege hergestellt, nachdem in dem wissenschaftlichen Laboratorium der genannten Fabrik die *Traube*schen Methoden zur Darstellung der beiden Verbindungen weiter ausgearbeitet und in wesentlichen Punkten verbessert worden sind. Das Theobromin wird von *Friedrich Bayer & Co.* in der Form von A g u r i n in den Handel gebracht, welches die Doppelverbindung des Theobrominnatriums mit Natriumacetat darstellt und als Diuretikum Anwendung findet.

Theophyllin,

1, 3-Dimethyl-2, 6-Dioxypurin (1, 3-Dimethylxanthin)

```
CH3.N——CO
    |    |
   OC    C—NH
    |    ||  >CH
CH3.N——C—N
```

Das dem Theobromin isomere Theophyllin wurde von *Kossel*[1]) 1888 im Tee-Extrakt entdeckt, in welchem es außer von etwas Caffein von geringen Mengen Xanthin und Adenin begleitet ist. Die mit Wasser verdünnte Lösung wird mit verdünnter Schwefelsäure versetzt, von harzigen Bestandteilen abfiltriert, dann mit Ammoniak übersättigt und mit ammoniakalischer Silberlösung ausgefällt. Beim Digerieren des so erhaltenen Niederschlages mit warmer Salpetersäure gehen Theophyllin und Xanthin in Lösung. Man fällt aus der Lösung das Silber mit Schwefelwasserstoff und dunstet das mit Ammoniak übersättigte Filtrat vom Schwefelsilber ein. Hierbei scheidet sich zuerst das Xanthin, dann Theophyllin aus. Das in der letzten Mutterlauge noch enthaltene Theophyllin wird in Form der Quecksilberchloridverbindung zur Abscheidung gebracht.

Nach *Pommerehne* wird die dem Tee-Extrakt zugefügte Schwefelsäure mit Bariumcarbonat entfernt, alsdann mit Quecksilberchlorid versetzt, wodurch zunächst das Adenin beseitigt wird. In der Mutterlauge hiervon ist das Theophyllin sowie etwas Xanthin enthalten, deren Abscheidung mittelst Silbernitrat in ammoniakalischer Lösung und Auflösen des Niederschlages in warmer Salpetersäure erfolgen kann.

Das Theophyllin kristallisiert mit 1 Molekül Kristallwasser. Es bildet mikroskopische Kristalle, die wasserfrei bei 264^0 schmelzen und sich leicht in Wasser und Alkohol lösen. Von seinen Salzen ist das Ammonium- und Kaliumsalz leicht, das Natriumsalz etwas schwerer löslich.

---

[1]) *Kossel*, Ber. d. Deutsch. chem. Ges. Bd. **21**. S. 2164 (1888); Zeitschr. f. physiol. Chem. Bd. **13**. S. 298.

Am Menschen ist die wertvollste Theophyllinwirkung seine harntreibende Kraft. Sie übertrifft wesentlich die des Caffeins und Theobromins. Pulsfrequenz und Blutdruck werden durch die therapeutischen Dosen des Theobromins nicht beeinflußt.

Aus den Versuchen am normalen Menschen geht hervor, daß dem bedeutenden wasser- und kochsalzdiuretischen Effekte einer einmaligen Theocingabe im Blute eine kurz andauernde, sehr erhebliche Eindickung und eine mehrere Stunden länger dauernde NaCl-Verarmung parallel geht. Um die Frage zu beantworten, ob die Wirkung des Theocins auf die Chlornatrium-Verschiebungen im Blutserum renal bedingt, also sekundär ist oder im gewissen Sinne primär und damit von Einfluß auf die renale Tätigkeit, wurde die Wirkung des Theocins am normalen Tier mit derjenigen am entnierten Tier verglichen.[1] Es zeigte sich, daß das Theocin auch beim entnierten Tier noch eine beträchtliche Wirkung entfaltet. Hieraus wird gefolgert, daß die Chlornatrium- und ebenso die Wasserverluste des Blutserums keineswegs sekundäre Folgen der Nierentätigkeit sind. Vielmehr sind sie intermediäre Verschiebungen, deren primäre Ursache in extrarenalen Angriffspunkten der Mittel der Puringruppe begründet ist. Die Versuche zeigen vor allem die elementare physiologische Bedeutung, die in der Kochsalzdiurese als Theocinwirkung liegt. Zum Unterschied von den anderen bekannten Diuresen, in denen das Chlornatrium mehr oder weniger als Begleiter des Wassers auftritt, spielt es hier eine selbständige Rolle. Damit ist auch die besondere Wirksamkeit der Mittel der Theocingruppe in den Fällen erklärt, in denen es sich um stärkere Chlornatrium-Retentionen handelt.

Synthesen.

1. In ähnlicher Weise wie die Synthese des Caffeins und Theobromins aus der entsprechenden methylierten Harnsäure gelang auch die des Theophyllins aus der 1,3-Dimethylharnsäure.[2])

$$\begin{array}{lll} CH_3N\text{——}CO & & CH_3N\text{——}CCl \\ \;|\qquad\quad\;\; | & & \;|\qquad\quad\;\; \| \\ OC\qquad C\text{—}NH & + PCl_5 = & OC\qquad C\text{—}NH \qquad + POCl_3 + HCl \\ \;|\qquad\quad\;\; \| \;\; \rangle CO & & \;|\qquad\quad\;\; | \;\; \rangle CO \\ CH_3N\text{——}C\text{—}NH & & CH_3N\text{——}C{=}N \\ \text{Theophyllin} & & \text{Chlortheophyllin} \end{array}$$

Das Chlortheophyllin läßt sich durch Reduktion mit Jodwasserstoff leicht in Theophyllin überführen.

Verwandlung der 1, 3-Dimethylharnsäure in Chlortheophyllin. 1 Teil reine, scharf getrocknete und sehr fein gepulverte Dimethylharnsäure wird mit 2 Teilen Phosphorpentachlorid und 4 Teilen Phosphoroxychlorid im geschlossenen Rohr möglichst gut

[1]) *W. H. Veil* und *P. Spiro*, Münch. med. Wochenschr. Bd. **65**. S. 1119 (1918).
[2]) *E. Fischer* und *L. Ach*, Ber. d. Deutsch. chem. Ges. Bd. **28**. S. 3135 (1895).

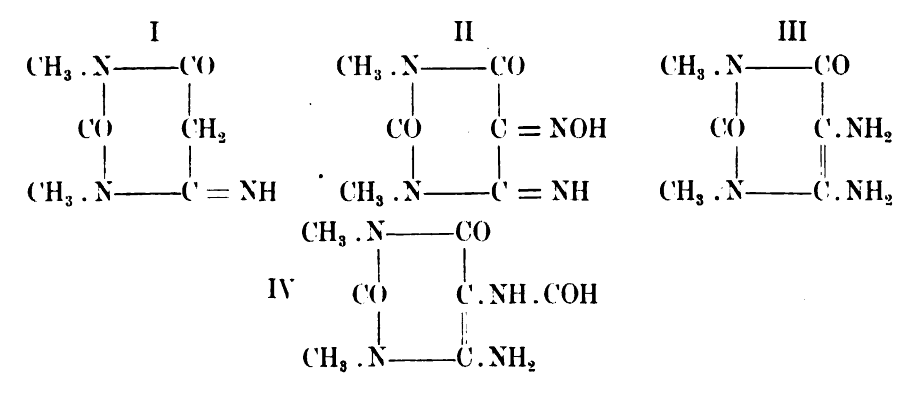
gemischt und auf 150° erhitzt. Dabei ist es vorteilhaft, während der ersten Stunde des Erhitzens den Röhreninhalt durch Schütteln möglichst zu mischen, um das Zusammenbacken der Dimethylharnsäure zu verhindern. Nach etwa $^3/_4$ Stunden ist dieselbe zum größten Teil gelöst und die Flüssigkeit braun gefärbt, bald darauf beginnt die Kristallisation des Chlortheophyllins, dessen feine Nadeln schließlich die ganze Flüssigkeit erfüllen. Nach $2^1/_2$stündigem Erhitzen läßt man erkalten, trennt die Kristalle von der tief dunklen Mutterlauge durch Absaugen und wäscht dieselben mit Äther. Das schmutzig-graugelbe Produkt wird mit der 10fachen Menge absolutem Alkohol ausgekocht, wobei ein verhältnismäßig kleiner Rückstand bleibt. Aus dem Filtrat scheidet sich in der Kälte das Chlortheophyllin langsam in feinen Nadeln ab. Die eingedampfte Mutterlauge liefert eine zweite Kristallisation. Die Ausbeute an diesem schon recht reinen Produkt beträgt 45—50% der angewandten Dimethylharnsäure. Zur weiteren Reinigung wird das Chlortheophyllin in ganz schwach alkalischer Lösung mit Tierkohle kurze Zeit erwärmt, aus dem Filtrat durch Salzsäure wieder gefällt und schließlich aus heißem Aceton umkristallisiert. Es bildet dann feine, meist büschelförmig vereinigte Nadeln, welche nur einen ganz schwachen Stich ins Gelbe besitzen und die Formel $C_7 H_7 N_4 O_2 Cl$ haben.

Das Chlortheophyllin schmilzt nicht ganz scharf gegen 300° unter Zersetzung. In heißem Alkohol ist es leicht, in Aceton etwas schwerer und in Chloroform schon recht schwer löslich. Von kochendem Wasser verlangt es mehr als 150 Teile zur Lösung, sehr viel leichter wird es von starken Mineralsäuren gelöst.

Verwandlung des Chlortheophyllins in Theophyllin. Dieselbe geschieht sehr leicht durch Reduktion mit Jodwasserstoff. Erwärmt man das Chlortheophyllin mit der 8fachen Menge starker Jodwasserstoffsäure auf dem Wasserbade, so löst es sich und die Flüssigkeit färbt sich bald tief braun. Zur Reduktion des Jods ist es zweckmäßig, gepulvertes Jodphosphonium zuzusetzen und die Wirkung des letzteren durch öfteres Umschütteln zu beschleunigen. Unter diesen Bedingungen ist die Reduktion des Chlortheophyllins in 15—20 Minuten beendet, was man leicht an der Farbe der Lösung erkennt. Bei Anwendung von weniger Jodwasserstoff dauert dieselbe entsprechend länger. Wird die Flüssigkeit jetzt auf dem Wasserbade zur Trockne verdampft, so bleibt jodwasserstoffsaures Theophyllin als schwach gefärbte Kristallmasse zurück. Um daraus die Base ohne Verlust abzuscheiden, löst man in Wasser, fügt Ammoniak bis zur alkalischen Reaktion hinzu und verdampft den Überschuß des letzteren. Beim Abkühlen fällt dann das Theophyllin kristallinisch aus; es wird filtriert, mit wenig eiskaltem Wasser gewaschen und aus der 8fachen Menge heißem Wasser unter Zusatz von etwas Tierkohle umkristallisiert. Es bildet dann schöne, farblose Nadeln, welche an der Luft getrocknet, die von *Kossel* festgestellte Formel $C_7 H_8 N_4 O_2 + H_2 O$ haben.

Die Ausbeute an Theophyllin ist, abgesehen von den unvermeidlichen Verlusten, fast quantitativ. Der Tee enthält nach der Angabe von *Kossel* das Theophyllin in so geringer Menge, daß seine Gewinnung daraus eine wenig lohnende Aufgabe ist. Durch die vorliegende Synthese wird die Base trotz der großen Zahl der Operationen leichter zugänglich. Man geht dabei für präparative Zwecke am besten von dem Caffein aus und verwandelt dasselbe nach der Vorschrift von ***Fischer*** und ***Ach*** [1]) in Dimethyluranil. Letzteres geht bei der Anwendung von reinem Kaliumcyanat fast quantitativ in Dimethylpseudoharnsäure über. Diese liefert beim Schmelzen mit Oxalsäure 60% 1,3-Dimethylharnsäure, aus welcher man 35—40% reines Theophyllin gewinnt. Die Ausbeute an letzterem beträgt deshalb etwa 10% des angewandten Caffeins und die Arbeit ist nicht allzu groß, da die Operationen leichter auszuführen sind, als man nach der Natur der Reaktionen vermuten sollte.

2. Technisch wird das Theophyllin, wie bereits auf S. 570 angedeutet ist, nach dem Verfahren von ***Traube*** synthetisiert. Cyanessigsäure und Dimethylharnstoff werden mittelst Phosphorchlorid kondensiert zum Pyrimidin I, aus dem mit salpetriger Säure die Isonitrosoverbindung II entsteht. Sie wird zur Amidoverbindung III reduziert; aus ihr entsteht mit Ameisensäure die Formylverbindung IV und daraus durch Wasserabspaltung das Theophyllin.



Das Theophyllin, welches in seiner diuretischen Wirkung das Theobromin übertrifft, wird von den Elberfelder Farbenfabriken unter dem Namen Theocin in den Handel gebracht, nachdem die Resultate der pharmakologischen Prüfung durch klinische Untersuchung Bestätigung gefunden haben.

3. Auch die Bemühungen, Xanthinbasen technisch aus Harnsäure darzustellen, hatten Erfolg, insofern auch auf diesem Wege von der Firma *C. F. Böhringer & Söhne* gewonnenes Theophyllin sowie Caffein in den Handel kommt.

[1]) *E. Fischer* und *L. Ach*, Ber. d. Deutsch. chem. Ges. Bd. 28. S. 2475 (1895).

Der Gang des Fabrikationsverfahrens für das Caffein ist durch die folgenden Schritte gekennzeichnet:

Harnsäure ⟶ 8-Methylxanthin ⟶ 1, 3, 7, 8-Tetramethylxanthin ⟶ 1, 3, 7-Trimethyl-8-trichlormethylxanthin ⟶ Caffein.

Für die technische Gewinnung des Theophyllins ist der Fabrikationsgang ähnlich, mit der Abänderung, daß das 8-Trichlormethylcaffein (= 1, 3, 7-Trimethyl-8-trichlormethylxanthin) durch weitere Chlorierung in 1, 3, 7-Dimethyl-7-chlormethyl-8-trichlormethylxanthin übergeführt wird, welches dann bei der Hydrolyse Theophyllin liefert.

Die diesen Verfahren zugrunde liegenden Methoden sind in den nachstehenden Deutschen Reichspatenten beschrieben: D. R. P. 121.224, 128.212, 146.714, 146.715, 151.113.

Synthetische Glucoside der Purine.[1])

Glucosidartige Derivate der Purinbasen sind im Tier- und Pflanzenreiche wiederholt beobachtet worden. Am längsten bekannt ist das Guanosin oder Vernin, das von *E. Schulze* und seinen Schülern als Pflanzenstoff entdeckt, später als Spaltprodukt der Nucleinsäuren zu so großer Wichtigkeit gelangt ist. Die große biologische Bedeutung der Purin-glucoside legte den Gedanken nahe, ihre Synthese zu versuchen.

Das Verfahren beruht auf der Wechselwirkung zwischen Acetobromglucose oder ihren Verwandten und den Salzen der Purine mit den Schwermetallen, insbesondere mit Silber, in wasserfreien Lösungsmitteln. Im Prinzip ähnelt es der alten *Michael*schen Synthese der Phenolglucoside aus Aceto-chlorglucose und Phenolen in alkoholisch-alkalischer Lösung. Aber in der Ausführung ist es total davon verschieden.

Ausgearbeitet wurde diese Methode zuerst beim Theophyllin. Die Reaktion zwischen seinem trockenen Silbersalz und der Acetbromglucose vollzieht sich in Xylollösung beim Kochen sehr rasch und liefert neben Bromsilber das Tetraacetylderivat des Theophyllin-d-glucosids,

$$C_7H_7O_2N_4Ag + BrC_6H_7O_5(C_2H_3O)_4 = \\ = C_7H_7O_2N_4 \,.\, C_6H_7O_5(C_2H_3O)_4 + AgBr.$$

Aus dem Acetylkörper läßt sich durch Verseifung mit alkoholischem Ammoniak leicht das freie Theophyllin-d-glucosid bereiten. Dieses wird von heißen verdünnten Säuren ziemlich rasch in die Komponenten gespalten. Dagegen konnte keine Hydrolyse durch Emulsin oder Hefen-Enzyme unter den üblichen Bedingungen erzielt werden.

Es ist also nicht möglich, durch die Enzymwirkung zu entscheiden, ob es sich um ein α- oder β-Glucosid handelt. Da aber bei allen Syn-

---

[1]) *E. Fischer* und *B. Helferich*, Ber. d. Deutsch. chem. Ges. Bd. **47**. S. 210 (1914).

[2]) *E. Schulze* und Mitarbeiter, Zeitschr. f. physiol. Chem. Bd. **10**. S. 80, 326 (1886); Bd. **41**. S. 455 (1904); Bd. **70**. S. 143 (1910).

thesen mittelst der Aceto-bromglucose bisher niemals die Bildung eines α-Glucosids beobachtet worden ist, so darf man auch im vorliegenden Falle als wahrscheinlich annehmen, daß es sich um ein β-Glucosid handelt.

Da in dem Theophyllin (Formel I) alle Wasserstoffatome des Pyrimidinkerns durch Methyl ersetzt sind, so kann die Glucosidbildung nur im Imidazolkern erfolgen. Und da die Methingruppe dieses Kerns in Bezug auf Salzbildung oder Alkylierung indifferent ist, da ferner das Chlortheophyllin (II) ebenso leicht glucosidiert wird, so muß der Zuckerrest an Stickstoff gekuppelt sein. Trotzdem sind noch 2 Isomere möglich, je nachdem der Glucoserest in Stellung 7 oder 9 tritt, wie die Formeln II und IV zeigen.

```
            I.                                 II.
CH3 . N——CO                        CH3 . N——CO
      |     |                            |     |
     CO     C . NH                      CO     C . NH
      |     ||     >CH                   |     ||     >CCl
CH3 . N——C . N                     CH3 . N——C . N

            III.                               IV.
CH3 . N——CO                        CH3 . N——CO
      |     ||                           |     |
     CO     C . N . C6H11O5             CO     C . N
      |     |      >CH                   |     ||    >CH
CH3 . N——C . N                     CH3 . N——C . N . C6H11O5
```

Es ist möglich, daß beide Formen bei der Synthese des Tetraacetylderivats zugleich entstehen, da das Rohprodukt amorph ist. Aber durch Kristallisation erhält man eine Form im reinen Zustand, und zwar mit einer Ausbeute von 75%, so daß ein Isomeres nur in sehr untergeordneter Menge vorhanden sein könnte. Welche von den beiden obigen Formeln dem Hauptprodukt zukommt, konnte noch nicht mit Sicherheit entschieden werden. Wahrscheinlich ist, daß Formel III die Struktur des Präparates wiedergibt.

Auf dieselbe Art wie beim Theophyllin kann man das Glucosid des Theobromins bereiten. Aber es ist sehr viel unbeständiger; denn es wird schon durch Wasser bei gewöhnlicher Temperatur im Laufe von mehreren Stunden in die Komponenten zerlegt. Eine ähnliche Unbeständigkeit zeigt das Tetraacetylderivat. Infolgedessen reduzieren diese beiden Körper in der Wärme sehr stark die *Fehling*sche Lösung, was beim Theophyllin-glucosid nicht der Fall ist.

Ähnliche Verhältnisse wurden gefunden bei dem Hydroxy-caffein (1, 3, 7-Trimethyl-harnsäure).

V.

```
CH3 . N——CO
      |    |
      CO   C.N.CH3
      |    ||  >CO
CH3 . N——C.N.C6H7O5(C2H3O)4
```

VI.

```
CH3 . N——CO
      |    |
      CO   C.N.CH3
      |    ||   >C.O.C6H7O5(C2H3O)4
CH3 . N——C.N
```

Sein Silbersalz reagiert mit der Aceto-bromglucose in normaler Weise, und es entsteht das Tetraacetylglucosid als hübsch kristallisierter Stoff. Aber die Glucosidbildung ist hier so unbeständig, daß die Abspaltung der Acetylgruppen nicht gelingt, ohne daß gleichzeitig Hydrolyse in Zucker und Hydroxy-caffein erfolgt. Auch hier ist es fraglich, ob die Bindung des Acetylglucose-Restes an den Stickstoff oder Sauerstoff des Imidazolkerns stattfindet, wie die Formeln V und VI ausdrücken.

Tetraacetyl-theophyllin-d-glucosid,
$C_7H_7O_2N_4 . C_6H_7O_5(CO\,CH_3)_4$.

50 *g* bei 130° getrocknetes Theophyllin-silber werden mit einer Lösung von 70 *g* Aceto-bromglucose in 500 cm^3 trockenem Xylol 1 Minute gekocht. Dabei verschwindet das weiße Silbersalz und an seine Stelle tritt ein gelber Niederschlag von Bromsilber. Die Flüssigkeit wird heiß abgesaugt, mit 500 cm^3 Xylol verdünnt und mit 2 *l* Petroläther versetzt. Dabei fällt ein weißer, amorpher Niederschlag, der rasch fest wird und sich gut absaugen läßt. Er wird mit Petroläther gewaschen und in 800 cm^3 absolutem Alkohol heiß gelöst. Beim langsamen Abkühlen kristallisiert das Tetraacetyl-theophyllin-glucosid. Ausbeute 65 *g* oder 75% der Theorie (ber. auf Acetobromglucose). Zur Verarbeitung auf freies Glucosid ist der Körper genügend rein. Zur Reinigung wird er noch 3mal aus Alkohol umkristallisiert und bei 100° getrocknet. Er schmilzt dann bei 147—149° (korr.) nach geringem Sintern. Durch einmaliges Umkristallisieren aus Wasser steigt der Schmelzpunkt auf 168 bis 170° (korr).

Welchen Schmelzpunkt man erhält, ist nicht nur vom Lösungsmittel, sondern auch von der Art der Abkühlung abhängig. Bei der Verseifung geben alle Präparate das gleiche Glucosid.

Das Tetraacetyl-theophyllin-glucosid reduziert nicht *Fehling*sche Lösung, durch Kochen mit verdünnter Salzsäure wird es hydrolysiert.

	Aussehen	Schmelzpunkt	Löslichkeit				physik. Konst.
			schwer	leichter	sehr leicht	fast unlöslich	
Tetraacetyl-theophyllin d-glucosid	schräg abgeschnitt. lange, flache Prismen	aus Wasser umkrist. 168—170° (korr.)	In der Kälte in Wasser, Methyl-Äthylalkohol (leicht. in d. Hitze). — Äther	Benzol	Essigester, Aceton, Chloroform	—	$[\alpha]_D^{20} = -12{,}21^0$
Theophyllin-d-glucosid	schweres, sandiges Kristallpulver aus regelmäßigen, rhombisch begrenzten Plättchen	Nach geringem Sintern bei 278—280° (korr.)	(wasserfrei) in Methyl-, Äthylalkohol, Aceton	—	—	Chloroform, Äther	$[\alpha]_D^{20} = -2{,}33^0$

Theophyllin-d-glucosid, $C_7H_7O_2N_4 . C_6H_{11}O_5$. 10 *g* Tetraacetyl-theophyllin-glucosid werden in 200 *cm*³ warmem, trockenem Methylalkohol gelöst und die Lösung unter Eiskühlung mit gasförmigem Ammoniak gesättigt. Ein anfänglich entstehender Niederschlag löst sich dabei wieder auf. Nach 15stündigem Aufbewahren im Eisschrank hat sich eine filzartige Masse in sternförmig angeordneten Nadeln abgeschieden, die eine Ammoniak-Verbindung des Glucosids ist. Sie löst sich leicht in Wasser und ammoniakfreiem Methylalkohol. Aus der alkoholischen Lösung kristallisiert das freie Glucosid nach einigem Stehen aus. Am besten saugt man daher die Ammoniak-Verbindung ab, löst sie auf der Nutsche mit trockenem Methylalkohol und befreit die vereinigten Filtrate von der Hauptmenge des Ammoniaks durch Eindampfen unter vermindertem Druck, bis die Kristallisation des Glucosids beginnt. Nach 20stündigem Aufbewahren bei 0° ist die Ausbeute an Glucosid nahezu quantitativ: 6,2 *g* oder 92% der Theorie. Man erhält es so wasserfrei als schweres, sandiges Kristallpulver, das nach geringem Sintern unter Gasentwicklung zu einer schwach bräunlichen Flüssigkeit schmilzt. Es schmeckt stark bitter. Es löst sich bei Zimmertemperatur in etwa 10 Teilen Wasser. In heißem Wasser ist es viel leichter löslich. Beim Abkühlen der wässerigen Lösung kristallisiert es in langen, beiderseits abgestumpften Prismen, die ungefähr 2 Moleküle Kristallwasser enthalten.

Die Drehung wurde für die getrocknete Substanz in wässeriger Lösung bestimmt.

*Fehling*sche Lösung wird auch in der Hitze durch das Glucosid nicht reduziert, was die Beständigkeit der Glucosidbindung beweist.

Dagegen wirkt Alkali allein in anderer Weise verändernd, denn schon nach längerem Stehen der alkalischen Lösung bei Zimmertemperatur ist das Glucosid teilweise oder ganz zerstört. Wahrscheinlich findet hier eine Aufspaltung des Purinkernes statt. Deshalb darf auch die Verseifung der Acetylverbindung nicht durch Alkali geschehen. Aus demselben Grunde verändert sich beim Aufbewahren der alkalischen Lösung das Drehungsvermögen.

Hydrolyse des Glucosids durch n.-Salzsäure.

Eine Lösung von 0,2 *g* in 5 cm^3 n.-Salzsäure dreht im 50 *mm*-Rohr 2 Minuten nach der Auflösung 0,04° nach rechts. Sie wird nun im verschlossenen Gefäß im Wasserbad erhitzt, wobei das Drehungsvermögen rasch zunimmt. Es beträgt nach 15 Minuten + 0,15°, nach 30 Minuten + 0,19°, nach $1^1/_2$ Stunden + 0,35° und nach $2^1/_2$ Stunden + 0,53°. Da obiger Menge des Glucosids 0,106 *g* Traubenzucker entsprechen, so müßte das Drehungsvermögen der Lösung im 50 *mm*-Rohr 0,56° sein. Man kann also sagen, daß die Hydrolyse nach $2^1/_2$ Stunden so gut wie vollständig ist. Die Spaltprodukte lassen sich leicht nachweisen. Nach der Neutralisation mit n.-Natronlauge gibt die Lösung bei 0° bald eine Kristallisation von Theophyllin (Schmelzpunkt 264°) und aus der Mutterlauge läßt sich Phenylglucosazon isolieren.

Durch Emulsin, das frisch aus Aprikosenkernen hergestellt war und kräftig auf β-Methyl-glucosid wirkte, ließ sich keine Hydrolyse des Theophyllin-glucosids erreichen.

Ähnlich dem Theophyllin selbst übt das Glucosid beim kranken Menschen, per os gegeben, eine sehr kräftige diuretische Wirkung aus.

Tetraacetyl-theobromin-d-glucosid,
$C_7H_7O_2N_4 . C_6H_7O_5(CO\,CH_3)_4$.

5 *g* bei 130° getrocknetes Theobromin-silber werden mit einer Lösung von 7,1 *g* Aceto-bromglucose in 100 cm^3 trockenem Toluol $^1/_2$ Stunde gekocht, von dem Bromsilber heiß abgesaugt und das Filtrat mit 200 cm^3 Petroläther versetzt. Dabei fällt ein amorpher klebriger Niederschlag aus, der sich rasch am Glas festsetzt. Die überstehende Flüssigkeit wird abgegossen und der Niederschlag mit 50 cm^3 kaltem, trockenem Methylalkohol verrieben. Dabei geht er in Lösung und sofort beginnt die Abscheidung von farblosen Nadeln, die nach dem Abkühlen auf 0° abgesaugt werden. Ausbeute 2 *g* oder 23% der Theorie. Zur völligen Reinigung werden sie in 50 cm^3 warmem Essigester gelöst, nach dem Klären mit Tierkohle durch 60 cm^3 Petroläther wieder abgeschieden.

Die Drehung wurde in Acetylen-tetrachlorid bestimmt.

$$[\alpha]_D^{20} = -\frac{1·64° . 2·3461}{1 . 1·572 . 0·1384} = -17·68°.$$

Das Tetraacetyl-theobromin-glucosid schmilzt nicht scharf. Gegen 180° beginnt es, zu einem dicken, undurchsichtigen Sirup zu sintern. Bei weiterem Erhitzen bräunt es sich mehr und mehr und zersetzt sich gegen 270° völlig. Bei sehr raschem Abkühlen kristallisiert ein Teil unverändert wieder aus. Es reduziert stark *Fehling*sche Lösung beim Kochen.

Theobromin-d-glucosid, $C_7 H_7 O_2 N_4 . C_6 H_{11} O_5$. Wegen der Unbeständigkeit der Glucosid-Bindung muß die Abspaltung der Acetyl-Gruppen mit besonderer Vorsicht ausgeführtt werden.

120 *cm*³ trockener Methylalkohol werden mit Ammoniak unter Abschluß von Feuchtigkeit bei 0° gesättigt. Man fügt nun weitere 150 *cm*³ trockenen Methylalkohol und 3 *g* Tetraacetyl-theobromin-glucosid zu und schüttelt bei Zimmertemperatur, bis nach etwa 20 Minuten klare Lösung eingetreten ist. Nachdem die Flüssigkeit jetzt drei Stunden bei 0° aufbewahrt ist, wird sie bei 20° unter geringem Druck möglichst rasch zur Trockne verdampft, der Rückstand mit 12 *cm*³ kaltem Wasser aufgenommen, die Lösung mit Tierkohle geklärt und unter Rühren nach und nach mit 120 *cm*³ Aceton versetzt. Bald beginnt die Abscheidung von schmalen, langen Prismen, die vielfach sternförmig vereinigt sind. Ausbeute 0,7 *g*. Die Mutterlauge gibt beim Aufbewahren in Eis noch 0,3 *g*. Gesamtausbeute also 1 *g* oder 50% der Theorie.

Zur optischen Bestimmung diente die wässerige Lösung.

$$[\alpha]_D^{20} = \frac{-2{\cdot}33^\circ \; 1{\cdot}3936}{1 \, . \, 1{\cdot}012 \, . \, 0{\cdot}0665} = -48{\cdot}25^\circ$$

(20 Minuten nach dem Auflösen).

Infolge der Hydrolyse des Glucosids geht die Drehung langsam zurück.

Das Glucosid schmeckt stark bitter. Es wird durch Kochen mit Wasser rasch in die Komponenten gespalten. Daher reduziert es auch stark *Fehling*sche Lösung und gibt mit salzsaurem Phenylhydrazin und Natriumacetat in der Wärme einen Niederschlag von Phenylglucosazon. Von verdünnten Säuren und Laugen wird es schon in der Kälte rasch zersetzt.

Gegen 205° beginnt es zu sintern unter Braunfärbung und verkohlt beim weiteren Erhitzen, ohne zu schmelzen.

Tetraacetyl-hydroxy-caffein-d-glucosid,
$C_8 H_9 O_3 N_4 . C_6 H_7 O_6 (C_2 H_3 O)_4$.

5 *g* Hydroxy-caffein-silber werden in einer Lösung von 6 *g* Acetobrom-glucose in 300 *cm*³ trockenem Xylol 5 Minuten gekocht und von Bromsilber heiß abgesaugt. Beim Abkühlen kristallisieren farblose Nadeln (2,5 *g*). Um geringe Mengen Hydroxycaffein zu entfernen, wird nach dem Absaugen und Waschen mit Äther einige Minuten mit n/10-Natronlauge geschüttelt, abgesaugt, mit Wasser, Alkohol und

Äther gewaschen. Wenn dann in 40 *cm*³ Chloroform gelöst und mit 160 *cm*³ Alkohol versetzt wird, kristallisiert die Substanz rasch in äußerst feinen Nadeln.

0,0898 *g* Substanz: Gesamtgewicht der Lösung in Acetylentetrachlorid 3,8448 *g;* Drehung im 1 *dm*-Rohr bei 25° für Natriumlicht 0,05° nach rechts. $d_4^{25} = 1{,}577$.

$$\text{Mithin } [\alpha]_D^{25} + 1\text{·}36^0$$

$$[\alpha]_D^{25} = + \frac{0\text{·}07^0 . 3\text{·}9713}{1\text{·}577 . 0\text{·}0976} = + 1\text{·}81^0.$$

Die Substanz schmilzt nach geringem Sintern gegen 235° zu einem braunen Sirup. Bemerkenswert ist ihr Verhalten gegen *Fehling*sche Lösung. Sie reduziert zunächst schwach, bei längerem Kochen aber immer stärker in dem Maße, wie sie in Lösung geht.

Pilocarpin: $C_{11}H_{16}N_2O_2$.

Das Pilocarpin leitet sich zwar nicht vom Purin ab. Es steht aber zum Theobromin, Theophyllin und Caffein insofern in Beziehung, als es, wie in den letzten Jahren gefunden wurde, gleich diesen einen Glyoxalinring enthält. Aus diesem Grunde scheint seine Besprechung an dieser Stelle gerechtfertigt.

Die Jaborandiblätter (von Pilocarpus pennatifolius) enthalten drei Alkaloide, Pilocarpin, Pilocarpidin und Jaborin, die untereinander nahe verwandt sind. Die Trennung des Pilocarpins vom Jaborin in Form ihre Nitrate durch Alkohol liefert zwar ein von amorphen Jaborandibasen freies Pilocarpin, jedoch ist dieses nicht ganz rein. Dagegen bietet die Fähigkeit des Pilocarpins und Pilocarpidins, sich mit fixen Alkalien zu vereinigen und dabei basische, in Äther und Chloroform unlösliche Verbindungen zu liefern, die Möglichkeit dar, zunächst diese beiden Basen von den übrigen rein abzuscheiden.[1]) Man fügt der Basenmischung einen Überschuß von Natronlauge zu und schüttelt die Lösung mit Chloroform aus. Letzteres löst alle anderen Basen. In wässeriger Lösung befindet sich das Pilocarpin und Pilocarpidin, die man durch Ansäuern regeneriert. Die Trennung des Pilocarpins und Pilocarpidins ist wegen ihres analogen chemischen Verhaltens mit Schwierigkeiten verbunden. Am besten läßt sie sich noch erreichen durch fraktionierte Kristallisation der Chlorhydrate aus Alkohol.

Das durch Zersetzung seines Chlorhydrates erhaltene Pilocarpin bildet einen farblosen Sirup, ist leicht löslich in Chloroform, löslich in Alkohol und Wasser, schwer löslich in Äther, sehr schwer löslich in Petroläther. Das Drehungsvermögen des Pilocarpins beträgt für 2%ige wässerige Lösungen bei 18° C $[\alpha]_D = +106^0$. Es ist eine einsäurige Base.

---

[1]) *A. Petit* und *M. Polonovski*, J. Pharm. Chim. [6.] T. 5. p. 370, 475 (1897).

In neuerer Zeit ist es hauptsächlich von *A. D. Jowett* [1]) sowie von *A. Pinner* [2]) und seinen Mitarbeitern eingehend studiert worden. Man kann Dank dieser Studien mit großer Wahrscheinlichkeit annehmen, daß ihm die Formel

$$\begin{array}{llll} C_2H_5.HC & \text{———} CH.CH_2.C & \text{———} & N.CH_3 \\ & & & \quad \searrow CH \\ OC & \quad CH_2 \qquad CH & \text{———} & N \nearrow \\ \quad O & & & \end{array}$$

zukommt.

C. R. Marshall [3]) hat die Bestandteile der Jaborandiblätter einer physiologischen Prüfung unterzogen. Pilocarpin wirkt auf die sogenannten Nervenendigungen des Herzens; seine Wirkung ist in fast allen Punkten vergleichbar der elektrischen Reizung des Vagus. Pilocarpin und Atropin sind physiologische Antagonisten; eine kleine Dosis Atropin hebt die Wirkung großer Mengen Pilocarpin auf. Isopilocarpin wirkt wie Pilocarpin, aber schwächer. Noch weniger wirksam, aber im gleichen Sinne, erweist sich Pilocarpidin.

Nachweis und Charakterisierung des Pilocarpins in Gegenwart von Chinin.[4]) Die beiden Alkaloide lassen sich in Form ihrer Chromate leicht trennen; das Chininchromat ist löslich, das Pilocarpinchromat unlöslich in Chloroform. Man fällt die schwach saure Lösung der beiden Alkaloide mit Kaliumdichromat und schüttelt die Flüssigkeit so oft mit Chloroform aus, als sich dieses noch färbt.

Abbau.

Zur Aufstellung der vorstehend angeführten Formel haben zwei Arten von Abbaureaktionen geführt: 1. Die Oxydation des Alkaloids und 2. die Einwirkung von Alkalien auf dessen quarternäre Ammoniumsalze.

Oxydation des Pilocarpins.[5]) Bei der Oxydation des Pilocarpins mit Kaliumpermanganat und mit Wasserstoffsuperoxyd in der Kälte entstehen im wesentlichen eine Säure $C_8H_{14}O_5$, die Homopilomalsäure, Ammoniak, Methylamin und Kohlensäure, und zwar erfolgt der Angriff zunächst dort, wo Doppelbindung zwischen Kohlenstoff ist, d. h. im Glyoxalinring.

---

[1]) *A. D. Jowett*, Journ. chem. Soc. Lond. Vol. **77**. p. 473; S. 851 (1900); Vol. **79**. p. 580, 1331 (1901); Vol. **83**. p. 438 (1903); Proceedings Chem. Soc. Vol. **21** p. 172 (1905).

[2]) *A. Pinner* und Mitarbeiter, Ber. d. Deutsch. chem. Ges. Bd. **33**. S. 1424, 2357 (1900); Bd. **34**. S. 727 (1901); Bd. **35**. S. 192; S. 2441 (1902); Bd. **38**. S. 2560 (1905).

[3]) *C. R. Marshall*, Journ. of Physiology. Vol. **31**. p. 120 (1904).

[4]) *G. Meillère*, Journ. Pharm. et Chim. [7.] T. **6**. p. 108 (1912); Chem. Zentralbl. **1912**. II. S. 1494.

[5]) *Pinner* und *Kohlhammer*, Ber. d. Deutsch. chem. Ges. Bd. **33**. S. 2357 (1900).

$$\underset{\text{Pilocarpin}}{\begin{array}{l} C_7H_{11}O_2C\!=\!\!=\!\!=\!N.CH_3 \\ \quad\;\; HC\!=\!\!=\!\!=\!N \!\!>\! CH \end{array}} \xrightarrow[H_2O_2]{KMnO_4} \underset{\text{Homopilomalsäure}}{C_2H_5.\underset{CO_2H}{CH}-\underset{CH_2OH}{CH}-\underset{CO_2H}{CH}}$$

Oxydation mit Kaliumpermanganat. Zu einer 5%igen Lösung von freiem Pilocarpin wird soviel einer $^1/_2$%igen Lösung von Kaliumpermanganat in 3—4 Portionen hinzugesetzt, als 5 Atomen Sauerstoff für 1 Molekül der Base entspricht, und nachdem völlige Entfärbung eingetreten ist, filtriert, das Filtrat auf etwa 200 cm^3 verdampft, nochmals filtriert und zur Trockne eingedampft. Da die Flüssigkeit schwach alkalisch reagiert, geht mit den Wasserdämpfen ein erheblicher Teil des Ammoniaks und des Methylamins über. Der Rückstand wird in absolutem Alkohol aufgenommen, vom zurückgebliebenen Kaliumpermanganat die Lösung filtriert, nochmals verdampft und in absolutem Alkohol wiederum aufgenommen, wobei etwas Methylaminsalz zurückbleibt. Die alkoholische Lösung wird mit Äther versetzt und dadurch das Kaliumsalz der Homopilomalsäure gefällt. Der Äthylester $C_8H_{10}O_5(C_2H_5)_2$ wird aus dem Kaliumsalz bereitet, indem 5 *g* Kaliumsalz in 50 *g* absolutem Alkohol gelöst, mit 6 *g* Bromäthyl versetzt und mehrere Stunden im geschlossenen Rohr auf 100° erhitzt werden. Die nach Zusatz von Äther vom Bromkalium abfiltrierte Flüssigkeit wird vom Alkohol und Äther im Wasserbad befreit und im Vakuum destilliert. Der Ester siedet bei einem Druck von 26 *mm* bei 181—183°, bei gewöhnlichem Druck (755 *mm*) bei 293°.

Oxydation mit Kaliumpermanganat in saurer Lösung: 1,9 *g* Pilocarpin werden in 50 cm^3 Wasser gelöst, 30 *g* verdünnte Schwefelsäure (1:5) hinzugesetzt und mit je 100 cm^3 einer 1%igen Lösung von Kaliumpermanganat versetzt, bis nach 18stündigem Stehen keine Entfärbung eingetreten ist. Verbraucht werden etwa 900 cm^3. Nun wird vom Braunstein filtriert, das Filtrat mit Kali neutralisiert und eingedampft, der Rückstand in absolutem Alkohol aufgenommen und, da die Lösung auf Zusatz von Kali zu einer Probe sofort Methylamingeruch erkennen läßt, alkalisch gemacht, die flüchtige Base abdestilliert, mit Schwefelsäure neutralisiert, verdampft und der Rückstand wieder in absolutem Alkohol aufgenommen. Die alkoholische Lösung wird mit Äther gefällt und der Niederschlag nochmals in Alkohol gelöst und mit Äther gefällt, wodurch wieder das Kaliumsalz $C_8H_{10}K_2O_5$ erhalten wird.

Oxydation mit Wasserstoffsuperoxyd. Freies Pilocarpin wird mit der 9fachen Menge 30%igem destillierten Wasserstoffsuperoxyd versetzt und mehrere Wochen stehen gelassen. Die Lösung reagiert nach dieser Zeit schwach sauer. Da beim Alkalischmachen einer Probe sofort Ammoniak- und Methylamingeruch sich bemerkbar macht, wird die Flüssigkeit mit Barytwasser versetzt, vom gefällten Bariumsuperoxyd filtriert,

das Filtrat durch Kochen von flüchtigen Basen befreit, durch Ausziehen mit Chloroform eine kleine Menge unveränderten Pilocarpins entfernt und durch Kohlensäure der überschüssige Baryt beseitigt. Das Filtrat wird zur Trockne verdampft, der Rückstand in wenig Wasser aufgenommen und aus der Lösung das Bariumsalz der Säure mit Alkohol gefällt.

Das Bariumsalz ist ein amorphes, weißes Pulver, etwas hygroskopisch. Es besitzt die Zusammensetzung $C_8 H_{12} Ba O_6$.

Dagegen wirkt die Chromsäure zunächst oxydierend auf den Lactonring in der stickstofffreien Gruppe des Pilocarpins, es entsteht die Pilocarpoesäure, die durch Kaliumpermanganat weiter oxydiert wird

```
C2H5.CH———CH—C5H7N2
      |      |
     OC      CH2
       \    /
         O
```

Pilocarpin

```
        C2H5.CH———CH———CH2
             |     |     |       N.CH3
Cr O3 →    CO2H  CO2H    C=———/
                         ||    >CO
                        HC———\
                              NH
```

Pilocarpoesäure

```
          C2H5.CH———CH———CH———CH2
KMnO4 →            |     |     |
                 CO2H  CO2H  CO2H
```

Oxydation mit Chromsäure. Erwärmt man eine mit verdünnter Schwefelsäure angesäuerte Pilocarpinlösung mit Chromsäure auf dem Wasserbade, so tritt, ohne daß irgend welche Kohlensäureentwicklung bemerkbar wird, innerhalb einer Stunde Grünfärbung ein, bis soviel Chromsäure verbraucht ist, daß auf jedes Molekül Pilocarpin drei Atome Sauerstoff kommen. Bei weiterem Zusatz von Chromsäure erhält man auch nach zehnstündigem Erwärmen keine Grünfärbung mehr. Auf 5 *g* Pilocarpin werden nicht ganz 5 *g* Chromsäureanhydrid verbraucht. Zu dem Reaktionsprodukt wird eine Lösung von reinem Bariumhydroxyd bis zur deutlich alkalischen Reaktion gesetzt, von dem Niederschlag ($Ba . So_4$, $Cr_2(OH)_6$ und $Ba C_2 O_4$) abfiltriert, in das Filtrat etwas Kohlensäure eingeleitet, filtriert, eingedampft, der Rückstand in wenig Wasser aufgenommen und mit absolutem Alkohol das Bariumsalz gefällt. Es ist ein amorpher, kaum hygroskopischer Niederschlag von der Zusammensetzung $C_{11} H_{14} N_2 O_5 Ba$. Aus dem Bariumsalz wird die freie Säure durch genaue Zersetzung mit verdünnter Schwefelsäure und Verdunstenlassen der Lösung als ein farbloses Gummi erhalten, welches unterhalb 100° schon schmilzt, äußerst leicht in

Wasser, schwer in Alkohol, kaum in Äther sich löst und die Zusammensetzung $C_{11} H_{16} N_2 O_5 + H_2 O$ besitzt.

Da Ammoniak und Methylamin unter den Oxydationsprodukten des Pilocarpins stets in äquivalenten Mengen erhalten werden, ist das eine der beiden Stickstoffatome in der Form von $N . CH_3$, das andere in für sich leicht abspaltbarer Form an Kohlenstoff gebunden. Da *Pinner* und *Schwarz* unter den Oxydationsprodukten des Pilocarpins in kleiner Menge auch Monomethylharnstoff nachwiesen, konnte geschlossen werden, daß in dem Alkaloid neben dem aus 8 Kohlenstoffatomen bestehenden und die Homopilomalsäure liefernden Kern noch die Gruppe

$$C \begin{matrix} \diagup N . CH_3 \\ \diagdown N \end{matrix}$$

enthalten sei, d. h. also zusammen 10 Kohlenstoff- und die beiden Stickstoffatome, so daß also nur noch ein C zu dem Gesamtgehalt der Base an C fehlt, welches bei der Oxydation als Kohlensäure abgespalten wird. Ferner ist aus der Oxydation des Pilocarpins zu schließen, daß es den in der Homopilomalsäure nachgewiesenen Komplex

$$\begin{matrix} C_2 H_5 . CH & — & CH — CH_2 \\ | & & | \quad\quad | \\ OC & & CH_2 \quad C \\ & \diagdown O \diagup & \end{matrix}$$

enthält. An das $\begin{matrix} CH_2 \\ | \\ C \end{matrix}$ muß sich dann entweder Kohlenstoff oder Stickstoff anschließen, und zwar im Ganzen die Gruppe $C_3 H_5 N_2$, welche weiter aufzulösen ist in $C_2 H_2 N . NCH_3$. Es muß deshalb nicht nur zwischen dem Kohlenstoff des $CH_2—C$ und einem Stickstoff, sondern auch zwischen 2 Kohlenstoffatomen Doppelbindung angenommen werden. Alle diese Faktoren führten zur Aufstellung der oben angeführten Formel für das Pilocarpin. Hiernach ist es ein Derivat des Glyoxalins oder Imidazols

$$\begin{matrix} HC & — & N & \\ \| & & & \diagdown\!\!\diagdown CH \\ HC & — & NH & \diagup \end{matrix}$$

und weitere Untersuchungen ergaben, daß es tatsächlich die Eigenschaften von Glyoxalinderivaten zeigt.

Spaltung der quarternären Ammoniumverbindungen des Pilocarpins durch Alkali. Die auffallende Eigenschaft der alkylierten Glyoxaline, beim Kochen mit Kalilauge sehr beständig zu sein, dagegen nach Vereinigung mit einem weiteren Alkylhalogen mit Leichtigkeit durch Kalilauge zersetzt zu werden, besitzt

auch das Pilocarpin. Während man Pilocarpin mit 25—30%iger Kalilauge längere Zeit kochen, ja sogar mit Bariumhydrat auf 160° erhitzen kann, ohne daß die geringsten Spuren von Aminbasen entstehen, entwickeln Pilocarpin-Alkylsalze schon beim mäßigen Erwärmen mit gleich konzentrierter Kalilauge deutlich den Geruch nach Aminbasen. Hierbei entsteht Methylamin und diejenige Aminbase, deren Alkylsalz angewendet wurde, außerdem Ameisensäure, in kleiner Menge Homopilomalsäure.

Pilocarpin-Äthyljodid[1]), $C_{10}H_{16}N_2O_2 . C_2H_5J$, bildet sich sehr leicht und unter Erwärmung, wenn man die beiden Stoffe miteinander vermischt. Bei Anwendung etwas größerer Mengen, etwa 10 *g* Pilocarpin oder mehr, ist die allmähliche Erwärmung so stark, daß heftiges Kochen eintritt. Die sirupförmige Base ist zunächst in dem Äthyljodid völlig unlöslich, in dem Maße, wie die Reaktion vorschreitet, entsteht teilweise Lösung, während das überschüssige Äthyljodid ungelöst bleibt. Beim Stehen kristallisiert das Pilocarpin-Äthyljodid in langen, gelben Nadeln, so daß die Gesamtmasse allmählich erstarrt, zwischen sich die Öltropfen des unveränderten Äthyljodids erkennen lassend.

Das Pilocarpin-Äthyljodid wird in Wasser gelöst, dazu kochend heiß ein Brei von Silbersulfat gesetzt, bis in der klaren Flüssigkeit kein Niederschlag mehr entsteht, und nach der Filtration zur Entfernung etwa gelöster geringer Mengen von Silbersulfat einige Tropfen Kaliumphosphat und Kalilauge (um Trikaliumphosphat zu erzeugen) hinzugefügt. Die klare Flüssigkeit wird auf ein geringes Volumen eingedampft und das so gewonnene Pilocarpin-Äthylsulfat mit Kalilauge zersetzt. Dabei werden etwa 6—8 Moleküle Kaliumhydroxyd auf ein jedes Molekül des Ammoniumsalzes und soviel Wasser angewendet, daß die Reaktionsflüssigkeit 20—25% Kaliumhydroxyd enthält. Es wird deshalb das Kaliumhydroxyd in wenig Wasser gelöst, so daß eine etwa 50%ige Lauge entsteht, und diese der konzentrierten Lösung des Pilocarpin-Äthylsulfats hinzugefügt.

Durch den Zusatz der Lauge entsteht zunächst sowohl bei Anwendung des Jodids als auch des Sulfats eine ölige Abscheidung, die beim Kochen schnell verschwindet, also wahrscheinlich das in der konzentrierten Lauge schwerer lösliche Hydroxyd darstellt. Bei Anwendung des Sulfats zeigt sich, daß die Lösung stets geringe Mengen Silbersalz enthält.

Die Zersetzung wird in einem mit Rückflußkühler verbundenen Kolben ausgeführt und die nicht verdichteten Dämpfe in einen Kugelapparat, welcher mit einer gewogenen Menge verdünnter Salzsäure von bekanntem Gehalt beschickt ist, geleitet. Nach mehrstündigem Kochen

[1]) *A. Pinner* und *R. Schwarz*, Ber. d. Deutsch. chem. Ges. Bd. 35. S. 2452 (1902).

wird der Rest der im Reaktionsprodukt enthaltenen freien flüchtigen Basen am absteigenden Kühler mit Wasserdampf übergetrieben.

Die zurückbleibende Flüssigkeit wird mit 40—50%iger Schwefelsäure angesäuert. Hierbei scheidet sich ein gelbes, leicht verharzendes Öl ab, dessen Natur noch nicht aufgeklärt werden konnte, und welches bei einem Versuche mit Äther ausgeschüttelt wurde. Da aber hierbei die Ameisensäure und die Homopilomalsäure mit in den Äther übergehen, wird ohne Rücksicht auf das abgeschiedene Öl die saure Flüssigkeit nach Trennung vom niedergefallenen Kaliumsulfat direkt im Dampfstrom destilliert, so lange das Destillat sauer reagiert, wobei das abgeschiedene Öl allmählich sich auflöst. Das Destillat gibt mit Quecksilberchlorid versetzt beim Erwärmen eine Trübung von Calomel. In konzentriertem Zustande zeigt es den charakteristischen, stechenden Geruch der Ameisensäure.

Nach einem anderen Verfahren wird die nach Entfernung der flüchtigen Basen bleibende kalihaltige Flüssigkeit nur mit soviel verdünnter Schwefelsäure versetzt, daß sie schwach alkalisch bleibt, Alkohol hinzugefügt, um das Kaliumsulfat vollständig zu fällen, und das Filtrat unter Einleiten von Kohlensäure auf ein geringes Volumen verdampft. Der halbfeste, braungewordene, noch stickstoffhaltige Rückstand wird nun mit Schwefelsäure angesäuert und ausgeäthert. Beim Verjagen des Äthers macht sich die Ameisensäure durch ihren intensiven stechenden Geruch erkennbar. Der Rückstand, der sich als völlig stickstofffrei erweist, wird mit Alkohol und Salzsäure esterifiziert, im Wasserbad die Salzsäure, der Ameisensäureester und der Alkohol zum größten Teil entfernt, der Rückstand in Wasser gegossen, ausgeäthert, die ätherische Lösung mit Kaliumcarbonat getrocknet und nach Verjagung des Äthers im Vakuum destilliert. Unter etwa 12—15 *mm* Druck destilliert bei 165—170° der Ester, der mit alkoholisch wässerigem Ammoniak ein schwer lösliches Amid ergibt, dessen Kristallform, Löslichkeit und Schmelzpunkt (201 statt 206°) es als Diamid der Homopilomalsäure sicher erkennen lassen.

VIII. Verschiedene Alkaloide unbekannter und bekannter Konstitution.

Solanin.

Über das Solanin finden sich in der Literatur noch ganz untereinander abweichende Angaben, die wohl darauf zurückzuführen sind, daß das Solanin verschiedener Provenienz, entgegen der bisherigen Annahme [1]), verschiedene Produkte darstellt. Vielleicht enthalten auch die Solanumarten je nach dem Vegetationszustande Verbindungen von

[1]) Vgl. z. B. *Beilstein*, III. Aufl. Bd. 3. S. 612.

analogem Verhalten, aber verschiedener Zusammensetzung. Bei der Extraktion von *Solanum sodomacum Linn.* nach verschiedenen Methoden, z. B. durch längeres Mazerieren mit 91%igem Alkohol, Behandeln mit 1%iger Essigsäure, dann Kalkwasser und Kochen des Niederschlags im Kohlensäurestrom mit 80%igem Alkohol, erhielten *G. Oddo* und *A. Colombano* [1]) 2,6‰ eines Solanins der Zusammensetzung

$$(C_{23}H_{39}O_8N)_2H_2O$$

bzw. nach dem Trocknen bei 105° $C_{23}H_{39}O_8N$, aus 80%igem Alkohol weiße, dünne Nadeln, bei 230° sich bräunend und bei 245—250° unter Zersetzung schmelzend, sehr schwer löslich in absolutem Alkohol, mit 90%igem Alkohol gelatinierend, löslich in wässerigem Alkohol, leicht löslich in verdünnter Essigsäure, schwer löslich in Eisessig, fast unlöslich in Äther und Ligroin, schwer löslich in Aceton, ziemlich löslich in Methylalkohol. Aus dieser Lösung scheiden sich nach einiger Zeit beim Verdunsten Kristalle, Schmelzpunkt 275—280°, ab.

Am besten wird zur Darstellung dieses Alkaloids folgendermaßen verfahren [2]):

Die Solanumbeeren werden in einem großen Marmormörser sorgfältig zerrieben und 24 Stunden in einem großen Gefäß zur Mazeration mit einer solchen Menge gewöhnlicher 2,5%iger Schwefelsäure stehen gelassen, daß sie vollständig davon bedeckt sind. Von Zeit zu Zeit schüttelt man die Masse durch, die alsbald schleimig wird. Nach der angegebenen Zeit filtriert man durch Wollsäckchen, drückt den Rückstand mittelst einer Presse aus, wäscht gut mit Wasser und unterwirft ihn dann einer zweiten Mazeration mit einer neuen 2,5%igen Säurelösung. Das Filtrat, das eine fast klare, gelb gefärbte Flüssigkeit darstellt, macht man mit Natron- oder Kalilauge stark alkalisch. Wird die Reaktion alkalisch, so nimmt die ganze Masse eine intensive, blutrote Färbung an und auf noch weiteren Zusatz von Alkali bildet sich sogleich beim Schütteln ein reichlicher, dichter, voluminöser Niederschlag, der sich auch gut auf Sackfiltern aus Wollgewebe sammeln läßt; nach dem Waschen mit Wasser, bis dieses fast farblos abläuft, breitet man den Niederschlag auf großen Bogen Filtrierpapier aus und läßt ihn an der Sonne oder auch auf dem Ofen trocknen. Das so erhaltene Produkt wird gepulvert und mit viel gewöhnlichem Alkohol kochen gelassen. Aus der filtrierten Lösung destilliert man etwa die Hälfte des Lösungsmittels ab, fügt zum Rückstand Wasser, bis ein Niederschlag sich zu bilden beginnt, läßt von neuem kochen und filtriert durch Papier. Beim Abkühlen setzt sich sogleich das Solanin in langen, flockigen, schönen, schmutzigweißen Nadeln ab, die man auf dem Filter sammelt

[1]) *G. Oddo* und *A. Colombano*, Über das Solanin aus Solanum sodomacum Linn. Gaz. chim. ital. Vol. 35. I. p. 27 (1905).

[2]) *Oddo* und *Colombano*, Über die Produkte, die man aus Solanum sodamacum Linn. extrahiert. Ber. d. Deutsch. chem. Ges. Bd. 38. S. 2756 (1905).

und gut mit Alkohol und Wasser wäscht; man erhält sie so alsbald nur noch wenig gefärbt. Man reinigt sie durch wiederholte Kristallisation aus etwa 80%igem Alkohol.

Aus Solanum tuberosum konnte *Colombano* ein Solanin isolieren, welches von dem eben beschriebenen verschieden ist und die Formel $C_{32}H_{51}O_{11}N$ hat.[1])

Heiduschka und *Sieger* haben folgendes festgestellt.[2]) Reines, solaninfreies Solanin ist in 2%iger Salzsäure (0,1 *g* in 10 *cm*³) leicht und klar löslich. Zur Reinigung eines nicht klar löslichen, also solanidinhaltigen Produktes. löst man dieses in 3%iger Schwefelsäure, filtriert die Lösung, fällt sie mit Natronlauge, wäscht den Niederschlag mit viel kaltem Wasser aus und kristallisiert ihn aus heißem, 80%igem Alkohol um. Der Schmelzpunkt des reinen Solanins ist infolge der leichten Zersetzlichkeit und des großen Sublimationsvermögens dieser Substanz als Merkmal der Reinheit nur von untergeordneter Bedeutung: bei langsamem Erhitzen in zugeschmolzener Kapillare trat bei 190° Gelbfärbung und Sintern, bei 254° starkes Schäumen der inzwischen braun gewordenen Masse und Zusammenfließen derselben ein. Ein wertvolles Charakteristikum ist die spezifische Drehung, die in 2%iger Salzsäure bei 20° zu —42,16° gefunden wurde.

Zur Spaltung des Solanins in Solanidin und Zucker eignet sich am besten 20 Minuten langes Erhitzen mit der zehnfachen Menge 2%iger Salzsäure am Rückflußkühler. Das Solanin zerfällt hierbei in je 1 Molekül Solanidin, Glucose, Galaktose und Rhamnose im Sinne der Gleichung:

$$C_{52}H_{91}O_{18}N + H_2O = C_{34}H_{57}O_2N + C_6H_{12}O_6 + C_6H_{12}O_6 + C_6H_{12}O_5.$$

Das Solanidin, $C_{34}H_{57}O_2N$, kristallisiert aus Äther in fast rein weißen Nadeln vom Schmelzpunkt 207°, Molekulargewicht (durch Gefrierpunktserniedrigung in Phenollösung) 511,95, ber. 511,57.

Die Untersuchung der chilenischen Droge „Palo Natri" (Solanum crispum) ergab, daß das Solanin aus dieser Droge mit demjenigen aus Kartoffelkeimen identisch ist.

Cheirolin (γ-Thiocarbimidopropylmethylsulfon).

$$CH_3{-}SO_2{-}CH_2{-}CH_2{-}CH_2{-}N{=}C{=}S.$$

Es findet sich im Samen des Goldlack, Cheirantus cheiri. Ähnliche Verbindungen scheinen in geringer Menge in vielen Cruciferenarten vorhanden zu sein, und auf ihre Anwesenheit ist wohl die Schwefelreaktion von verschiedenen Ölen zurückzuführen. Es besitzt keinerlei basische Natur, sondern einen völlig neutralen Charakter, so daß streng genom-

[1]) *Colombano*, Atti R. Accad. dei Lincei. Roma. [5.] Vol. **16**. II. p. **683** u. 755; Chem. Zentralbl. **1908**. I. S. **473** u 651.

[2]) *A. Heiduschka* und *H. Sieger*, Arch. d. Pharm. Bd. **255**. S. **18** (1917).

men seine Auffassung als ein Alkaloid des Goldlacksamens gar nicht zutreffend ist. Es wurde eingehend von *W. Schneider* studiert.

Darstellung.[1]) Je $^1/_2$ *kg* des fein zerriebenen Samenmaterials werden etwa 5 Stunden lang im *Soxhlet*schen Apparat mit Äther (oder Petroläther) extrahiert. Hierbei wird die Hauptmenge der fetten Öle entfernt, ohne daß jedoch auch nur eine Spur von Cheirolin vom Äther mit aufgenommen wird. Die Menge des fetten Öls ist recht beträchtlich und beträgt etwa 25% vom Gewicht des angewandten Samens. Je zwei Portionen des auf diese Weise ziemlich entfetteten Samens (also gewonnen aus 1 *kg* Ausgangsmaterial) werden nun in einer Blechflasche von etwa 8 *l* Rauminhalt mit 3 *l* Äther übergossen und nach Zusatz von 750 cm^3 5%iger Sodalösung 1 Stunde lang energisch auf der Schüttelmaschine geschüttelt. Der ätherische Extrakt läßt sich dann leicht von dem zähen Samenbrei abgießen. Dieser wird darauf noch viermal mit 2 *l* frischem Äther ebenso behandelt. Vergleichende Versuche ergaben, daß dann dem Samen das Cheirolin praktisch erschöpfend entzogen ist. Die gesamten vereinigten ätherischen Extrakte (10 *l*, denn etwa 1 *l* Äther verbleibt im Samenbrei) werden dann durch kontinuierliche Destillation im Wasserbade vom Äther so vollständig wie möglich befreit. Der Rückstand besteht aus zwei Schichten, deren schwerere im wesentlichen öliges, braun gefärbtes Cheirolin bildet, auf dem noch eine geringe Menge durch Chlorophyll grün gefärbtes fettes Öl schwimmt.

Zur Abtrennung und Reinigung wird das Cheirolin in einem geräumigen Scheidetrichter mit 600 cm^3 auf etwa 50—60° erwärmter 0,5%iger Schwefelsäure aufgenommen und das ungelöste Öl noch zweimal mit je 200 cm^3 desselben warmen Lösungsmittels ausgeschüttelt. Man kann das Cheirolin prinzipiell auch mit reinem, warmem Wasser aufnehmen, ein geringer Zusatz von Schwefelsäure empfiehlt sich jedoch, weil er die Bildung von schwer sich absetzenden Öl-Wasser-Emulsionen verhindert. Bei raschem Arbeiten ist der Verlust an Cheirolin durch Verseifung nur ein minimaler. Die vereinigten wässerig-sauren Lösungen des Cheirolins werden noch warm durch ein doppeltes Faltenfilter gegossen und laufen dabei meist genügend klar und frei von Öltröpfchen durch. In einzelnen Fällen gelingt es jedoch nicht, die Lösung auf diese Weise ganz emulsionsfrei zu erhalten. Es empfiehlt sich dann, eine Anzahl kleiner Stückchen von Filtrierpapier hinein zu geben und diese mittelst eines durch die Flüssigkeit geleiteten Luftstromes etwa eine Viertelstunde lang in wirbelnder Bewegung zu erhalten. Dabei ist darauf zu achten, daß die Lösung immer mindestens 40° warm bleibt, da sich sonst das Cheirolin selbst in Form einer öligen Emulsion abscheidet. Die Lösung läßt sich dann klar von den Filtrierpapierschnitzeln abfiltrieren.

---

[1]) *W. Schneider,* Ann. d. Chem. **375.** S. 220 (1910).

Die warme, saure Cheirolinlösung wird im Scheidetrichter mit einer reichlichen Menge Ammoniumsulfat versetzt und das so völlig ausgesalzene Cheirolin mit etwa 1 *l* Äther aufgenommen. Der Ätherextrakt ist meist kaum gelblich gefärbt. Beim Trocknen über geglühter Pottasche wird die ätherische Lösung farblos, während das Kaliumcarbonat eine kräftige Rosafärbung annimmt. Die Farbe rührt von einem in Spuren beigemengten Pflanzenfarbstoff her, der den Charakter eines Indikators besitzt, denn in saurer Lösung ist er gelb, in alkalischer rosa gefärbt. Nach dem Trocknen der ätherischen Lösung scheidet sich oft ein Teil des Cheirolins in Kristallen auf dem Trockenmittel ab. Durch Erwärmen am Rückflußkühler läßt es sich aber leicht wieder völlig in Lösung bringen. Die warme Ätherlösung wird von der Pottasche abfiltriert und auf dem Wasserbade vom Äther befreit. Als Rückstand verbleibt das Cheirolin als farbloses, die Wände des Kolbens nicht benetzendes Öl, das nach völligem Erkalten oft spontan, sonst beim Animpfen zu einer strahlenförmig kristallisierten, oft von großen Tafeln durchsetzten Masse erstarrt.

Es werden erhalten aus je 1 *kg* Samen von Cheirantus cheiri 16 bis 17 *g*, d. h. 1,6—1,7%, von Erysimum arkansanum 13 *g*, d. h. 1,3%. Das auf diese Weise gewonnene rohe Cheirolin ist schon recht rein, wie sein Schmelzpunkt (45—47°) beweist. Es haftet ihm jedoch ein charakteristischer, scharfer Geruch an, der erst beim wiederholten Umkristallisieren zum Verschwinden gebracht werden kann. Zum Umkristallisieren kleinerer Mengen eignet sich Äther gut. Größere Mengen (etwa 180 *g*) werden zweckmäßig aus der gleichen Gewichtsmenge Methylalkohol wiederholt umkristallisiert.

Das Cheirolin kristallisiert aus Äther in Prismen vom Schmelzpunkt 47—48° und destilliert bei einem Druck von etwa 3 *mm* bei etwa 200°. Es weist antipyretische, chininähnliche Wirkung auf und reizt stark die Schleimhäute.

Konstitutionsbeweis.

Der Zerfall des Cheirolins bei der Verseifung deutet darauf hin, daß es eine Isorhodangruppe enthält und somit als ein Senföl anzusehen ist. Der strikte Beweis dafür ergab sich aus der Tatsache, daß man durch Vereinigung von Cheirolin mit Anilin einerseits und von Phenylsenföl mit einer durch Spaltung des Cheirolins entstehenden Base $C_4H_{11}O_2NS$ andererseits identische Sulfoharnstoffe erhält:

$$\begin{matrix} (C_4H_9O_2S)-N=C=S + C_6H_5NH_2 \longrightarrow \\ (C_4H_9O_2S)-NH_2 + C_6H_5N=C=S \longrightarrow \end{matrix} \quad \left.\begin{matrix} (C_4H_9O_2S)NH \\ C_6H_5.NH \end{matrix}\right\rangle CS$$

γ-Methylsulfonpropylphenylsulfoharnstoff
$CH_3—SO_2—CH_2—CH_2—CH_2—NH—CS—NH—C_6H_5$.

0,53 *g* Cheirolin werden in alkoholischer Lösung mit einer ebensolchen Lösung von 0,28 *g* Anilin versetzt. Alsbald kristallisiert das Additionsprodukt in farblosen, kurzen, derben Prismen aus. Es ist ziemlich schwer löslich in kaltem Alkohol und wird beim Umkristallisieren aus diesem Lösungsmittel in kleinen nadelförmigen Prismen vom Schmelzpunkt 136° erhalten.

War die Auffassung der Beziehung des Cheirolins zu der aus ihm durch Verseifung gewonnenen Aminbase als die eines Senföls zum entsprechenden primären Amin richtig, so mußte durch Addition dieses Amins an Phenylsenföl der gleiche Sulfoharnstoff entstehen, wie durch die Vereinigung von Cheirolin mit Anilin. Zu einer alkoholischen Lösung von 1,4 *g* der Aminbase $C_4H_{11}O_2NS$ werden 1,5 *g* Phenylsenföl, gelöst in Alkohol, zugegeben. Nach ganz kurzer Zeit erfolgt reichliche Kristallisation. Der Körper bildet derbe Prismen vom Schmelzpunkt 136°. Die Mischprobe mit dem im vorigen Versuch erhaltenen Sulfoharnstoff schmilzt ebenfalls bei der gleichen Temperatur. Die Identität der beiden Sulfoharnstoffe war augenscheinlich.

γ-Methylsulfonpropylsulfoharnstoff,
$CH_3—SO_2—CH_2—CH_2—CH_2—NH—CS—NH_2$.

6 *g* Cheirolin werden in absolutem Alkohol gelöst und mit einem Überschuß von alkoholischem Ammoniak versetzt. Nach kurzem Stehen trübt sich die Lösung und läßt beim Anreiben reichliche Mengen eines fein kristallinischen Pulvers ausfallen. Die Ausbeute beträgt 6,3 *g*. Der Sulfoharnstoff ist in kaltem Alkohol fast unlöslich und stellt mikroskopisch kleine, gedrungene Rhomboederchen dar. Er schmilzt bei 116°.

Synthese.[1]

Man stellt zunächst das γ-Aminopropylmethylsulfon
$$CH_3—SO_2—CH_2—CH_2—CH_2—NH_2$$
dar, das mit dem aus Cheirolin gewonnenen, vorstehend erwähnten Amin $C_4H_{11}O_2NS$ identisch ist. Der Ausgangspunkt hiefür ist das γ-Brompropyl-phtalimid. Das Bromatom dieser Verbindung läßt sich durch Einwirkung von Natriummethylmercaptid in alkoholischer Lösung leicht gegen die Methylsulfidgruppe austauschen.

$$CH_3SNa + Br.CH_2.CH_2.CH_2—N\langle{}^{CO}_{CO}\rangle C_6H_4 =$$

$$= NaBr + CH_3S.CH_2.CH_2.CH_2—N\langle{}^{CO}_{CO}\rangle C_6H_4$$

[1]) *W. Schneider,* Ann. d. Chem. Bd. 375. S. 243 (1910).

Aus der Phtalimidverbindung erhält man durch aufeinanderfolgende Verseifung mit Alkali und mit verdünnter Säure das γ-Aminopropylmethylsulfid

$$CH_3S.CH_2.CH_2.CH_2-N\langle{}^{CO}_{CO}\rangle C_6H_4 \longrightarrow CH_3S-CH_2.CH_2.CH_2.NH_2$$

Durch Oxydation mit Kaliumpermanganat wird das Aminosulfid in γ Aminopropylmethylsulfon $CH_3 . SO_2 . CH_2 . CH_2 . CH_2 . NH_2$ verwandelt. Dieses kann mittelst der *Hofmann*schen Senfölreaktion in das zugehörige Senföl übergeführt werden. Es entsteht die Verbindung I, die mit Quecksilberchlorid das entsprechende Quecksilbersalz (II) liefert. Letzteres zerfällt beim Aufkochen mit Wasser zum Teil in Quecksilbersulfid, Chlorwasserstoff und Senföl, welch letzteres identisch ist mit natürlichem Cheirolin.

$$2CH_3-SO_2-CH_2-CH_2-CH_2-NH_2 + CS_2$$

I.

$$\longrightarrow \begin{matrix} CH_3-SO_2-CH_2-CH_2-CH_2-NH \\ CH_3-SO_2-CH_2-CH_2-CH_2-NH_3-S \end{matrix}\rangle C=S$$

II.

$$\xrightarrow{HgCl_2} CH_3-SO_2-CH_2-CH_2-CH_2-NH-CS-S-Hg-Cl$$

$$\longrightarrow CH_3-SO_2-CH_2-CH_2-CH_2-N=C=S$$

γ-Phtalimidopropylmethylsulfid

$$CH_3-S-CH_2-CH_2-CH_2-N\langle{}^{CO}_{CO}\rangle C_6H_4$$

In eine Lösung von 1,2 *g* Natrium und etwa 2,7 *g* Methylmercaptan in 100 *cm*³ absolutem Alkohol werden 10 *g* γ-Brompropylphtalimid *(Kahlbaum)* in fester pulverisierter Form auf einmal eingetragen. Beim Umschütteln geht dasselbe allmählich unter spontaner Wärmeentwicklung und reichlicher Abscheidung von Bromnatrium in Lösung. Zur Beendigung der Reaktion wird $^1/_4$ Stunde lang auf kochendem Wasserbade erwärmt. Die Flüssigkeit färbt sich hierbei vorübergehend gelblich und erscheint nach beendigter Reaktion wieder farblos. Es wird mit Wasser verdünnt, mit Essigsäure eben neutralisiert, um eine weitere verseifende Wirkung des überschüssigen Alkalis zu verhindern, und der Alkohol im Wasserdampfstrom abgetrieben. Das ölig abgeschiedene Reaktionsprodukt wird sodann in Äther aufgenommen und über Pottasche getrocknet. Beim Verdampfen des Äthers hinterbleibt das γ-Phtalimidopropylmethylsulfid als kaum gefärbtes Öl, das alsbald vollständig kristallinisch erstarrt. Die Ausbeute beträgt 5,7 *g*, d. h. etwa 65% der Theorie.

Verseifung des γ-Phtalimidopropylmethylsulfids. Zur Darstellung des γ-Aminopropylmethylsulfids aus seiner Phtalimidverbindung eignet sich ein kombiniertes Verfahren, d. h. eine

sukzessive Behandlung zunächst mit Alkali, darauf mit Säure am besten. Es erübrigt sich auch die Isolierung des γ-Phtalimidopropylmethylsulfids, da hierdurch unnötige Substanzverluste vermieden werden. Recht bequem und in sehr guter Ausbeute läßt sich das Amin auf folgende Weise gewinnen.

Man löst 20 *g* Methylmercaptan unter Kühlung in einer Lösung von 8,5 *g* Natrium in 500 cm^3 möglichst wasserfreien Alkohols und trägt in diese Mercaptidlösung 89 *g* pulverisiertes γ-Brompropylphtalimid auf einmal ein. Nach beendigter Umsetzung fügt man zu der heißen alkoholischen Lösung 16 *g* Ätznatron, gelöst in 100 cm^3 Wasser, hinzu und destilliert den Alkohol durch Einleiten von Wasserdampf ab. Während dieser Destillation geht zugleich die Verseifung des Phtalimidkörpers zur entsprechenden Phtalimidsäure vor sich. Ist der Alkohol völlig entfernt, so versetzt man den wässerigen Destillationsrückstand mit einem heißen Gemisch von 150 cm^3 konzentrierter Salzsäure und etwa 850 cm^3 Wasser, so daß das Gesamtvolumen etwa auf 1,5 *l* gebracht wird. Die Phtalimidsäure scheidet sich auf den Säurezusatz zum Teil aus, geht aber beim Aufkochen unter Verseifung bald wieder in Lösung. Dafür trübt sich aber die Lösung in der Nähe des Siedepunktes unter Abscheidung von geringen Mengen eines Öles, das, wie die nähere Untersuchung ergibt, nichts anderes als zurückgebildetes γ-Phtalimidopropylmethylsulfid ist. Die Verseifung wird durch etwa halbstündiges Kochen der Lösung vervollständigt, und darauf läßt man erkalten. Der schwere ölige Phtalimidkörper sinkt dabei zu Boden und erstarrt unter der Flüssigkeit zu einer festen Kruste, auf welcher sich dann obenauf die Phtalsäure abscheidet. Zur Abstumpfung der überschüssigen Salzsäure und zur Lösung der Hauptmenge der abgeschiedenen Phtalsäure trägt man nun allmählich 60 *g* festes Ätznatron in die erkaltete Flüssigkeit ein. Hiernach wird die noch schwach saure Lösung von zurückgebildetem Phtalimidkörper, dessen Menge etwa 5—6 *g* beträgt, abfiltriert und nach Eintragen von weiteren 100 *g* Ätznatron der Destillation unterworfen. Das Amin geht dabei im Laufe von etwa 2 Stunden vollständig mit den Wasserdämpfen über und wird durch Titration des Destillats mit n-Salzsäure in das Chlorhydrat verwandelt. Durch Verseifung des zurückgewonnenen Phtalimidkörpers in ganz analoger Weise läßt sich eine weitere Menge Amin gewinnen.

Die Gesamtmenge des enstandenen γ-Aminopropylmethylsulfids entspricht einer Ausbeute von etwa 93% der Theorie.

γ-Aminopropylmethylsulfid,
$CH_3-S-CH_2-CH_2-CH_2-NH_2$.

Das neutralisierte Destillat der beschriebenen Verseifung liefert, auf dem Wasserbade zur Trockne gedampft, als Rückstand das reine, farblose salzsaure Salz des γ-Aminopropylmethylsulfids. Zur Gewinnung der freien Base wird nun dasselbe in möglichst wenig Wasser

aufgenommen, die Base durch festes Ätzkali abgeschieden und aus dem Ölbad abdestilliert. Das Destillat wird zur Entfernung der Hauptmenge des gelösten Wassers wieder mit Ätzkali behandelt, darauf durch längeres Sieden am Rückflußkühler über Bariumoxyd völlig getrocknet und endlich durch Destillation abgetrennt. Das γ-Aminopropylmethylsulfid stellt eine farblose, leichte, in reinem Zustande stark piperidinähnlich riechende Flüssigkeit von stark basischem Charakter dar. Sein Siedepunkt unter Atmosphärendruck liegt bei 170°. Die Base greift Korkstopfen und die Epidermis stark an. Sie ist mit Wasser, Alkohol und Äther leicht mischbar. Die verdünnten wässerigen Lösungen besitzen einen charakteristischen, stark an Krebse und Hummer erinnernden Geruch.

Oxydation des γ-Aminopropylmethylsulfids mit Kaliumpermanganat zum γ-Aminopropylmethylsulfon. Die Überführung des Aminosulfids in das entsprechende Sulfon gelingt am besten, wenn man die Base in Form des salzsauren Salzes anwendet und mit freier Permangansäure unter energischer Kühlung oxydiert. Man erhält das Sulfon so in einer Ausbeute von etwa 86% der Theorie.

Zu einer gut mit Eis gekühlten und kräftig gerührten Lösung von 21,1*g* salzsaurem γ-Aminopropylmethylsulfid in 500 *cm*³ Wasser wird im Laufe von etwa 2 Stunden eine Lösung von 31,6 *g* Kaliumpermanganat in 1 *l* Wasser, der zur Bindung des Kaliums 200 *cm*³ n-Salzsäure zugesetzt waren, allmählich zugetropft. Die Umsetzung ist bei jedem einfallenden Tropfen fast bis zuletzt eine momentane. Nach Beendigung der Oxydation wird vom ausgeschiedenen Mangandioxyd abgesaugt und der Niederschlag sorgfältig mit heißem Wasser ausgewaschen. Das farblose Filtrat wird darauf im Verein mit dem Waschwasser auf dem Wasserbade zur Trockne gedampft. Dem Chlorkalium enthaltenden, pulverisierten Trockenrückstande wird das Chlorhydrat des Aminosulfons durch Auskochen mit insgesamt etwa 700 *cm*³ wasserfreiem Alkohol entzogen und die heiße alkoholische Lösung unter Benutzung eines geheizten Trichters vom Chlorkalium abfiltriert. Beim langsamen Erkalten scheidet sich das Chlorhydrat in farblosen, prismatischen Spießen aus, die mit den durch Verseifung aus dem Cheirolin erhaltenen Kristallen des Chlorhydrats der Base $C_4H_{11}O_2NS$ identisch sind. Die ausgeschiedene Menge beträgt 19,5 *g*. Aus der alkoholischen Mutterlauge lassen sich durch Einengen derselben weitere 2,8 *g* erhalten. Der Schmelzpunkt liegt bei 146°.

Überführung des synthetischen γ-Aminopropylmethylsulfons in Cheirolin. 17,3 *g* synthetisch gewonnenes salzsaures γ-Aminopropylmethylsulfon werden in wasserfreiem Alkohol mit der berechneten Menge Natriumäthylat umgesetzt und zu der vom Chlornatrium abfiltrierten alkoholischen Lösung der freien Base etwas mehr als $^1/_2$ Molekül, d. h. 4,2 *g* Schwefelkohlenstoff gegeben.

Die Reaktion tritt sofort unter Abscheidung des öligen Dithiocarbaminats ein. Zur Vervollständigung der Umsetzung bleibt die Lösung über Nacht im Eisschrank stehen. Das Dithiocarbaminat ist hiernach zum Teil in farblosen, radial gruppierten Nadeln erstarrt; auf seine Isolierung wird jedoch wegen seiner leichten Zersetzlichkeit verzichtet. Es hat sich nahezu quantitativ abgeschieden, denn die von ihm abgegossene alkoholische Mutterlauge hinterläßt beim Eindampfen nur einen ganz unerheblichen Rückstand. Das Reaktionsprodukt wird jetzt in kaltem Wasser gelöst und durch Zusatz einer kalten wässerigen Lösung von 13,5 *g* Quecksilberchlorid ($^1/_2$ Molekül) in das entsprechende hellgelbe Quecksilbersalz übergeführt. Die Zerlegung dieses Quecksilberdithiocarbaminats erfolgt durch etwa 10 Minuten langes Kochen seiner wässerigen Suspension. Darauf wird noch heiß vom entstandenen Quecksilbersulfid abfiltriert und die Reaktionsprodukte werden nach dem Erkalten der wässerigen Lösung durch Ammoniumsulfat ausgesalzen. Das entstandene Senföl wird in Äther aufgenommen, während der in reichlicher Menge als Nebenprodukt auftretende ätherunlösliche Di-(γ-methylsulfonpropyl)sulfoharnstoff direkt auf dem Filter gesammelt werden kann. Die ätherische Lösung des Senföls wird über Kaliumcarbonat getrocknet. Das Senföl hinterbleibt als farbloses, die Glaswände nicht benetzendes Öl, das nach kurzem Stehen spontan zu tafelförmigen, dem natürlichen Cheirolin völlig gleichenden Kristallen erstarrt. Die Rohausbeute an dem Senföl beträgt 3,1 *g*, also etwa 35% der Theorie. Aus Methylalkohol umkristallisiert zeigt es den Schmelzpunkt 46—48° des Cheirolins.

Eserin und Geneserin.

$C_{15}H_{21}N_3O_2$ $\quad$ $C_{15}H_{21}N_3O_3$

Beide Alkaloide finden sich in der Calabar- oder Gottesgerichtsbohne, dem Samen der in Ober-Guinea wachsenden Physostigma venenosum.[1])

Zur Darstellung des Eserins oder Physostigmins wird der frisch bereitete alkoholische Extrakt der Bohnen mit überschüssiger Sodalösung vermischt und mit Äther ausgeschüttelt. Man entzieht der ätherischen Lösung das Alkaloid mit verdünnter Schwefelsäure, scheidet es aus dieser Lösung mit Natriumbicarbonat ab und nimmt es in Äther auf. Der beim Verdunsten der Ätherlösung hinterbleibende Rückstand wird in verdünnter Säure aufgenommen, mit Bleiacetat gefällt und aus dem Filtrate das Alkaloid nach Übersättigung mit Natriumbicarbonat mit Äther ausgeschüttelt. Beim Verdunsten der Ätherlösung hinterbleiben Kristallkrusten von Eserin, welche aus Benzol umkristallisiert werden.

---

[1]) *Jobst* und *Hesse,* Ann. d. Chem. Bd. **129**. S. 115 (1864).

Man erhält so Eserin in großen, bei 105—106° schmelzenden Kristallen, die sich schwierig in Wasser, leicht in Alkohol, Äther, Chloroform, Benzol und Schwefelkohlenstoff lösen. Es ist stark giftig und steigert in hohem Grade die Erregbarkeit des kardialen Hemmungsapparates (Vagus). Neben der gesteigerten Erregbarkeit des Vagus wird auch eine direkte Reizwirkung ausgeübt. *Winterberg* hält es für möglich, das Eserin auf Grund seiner vaguserregenden Wirkungen therapeutisch bei vaguslähmenden Anfällen zu verwenden.[1])

Geneserin.[2])

Das beste Extraktionsverfahren zur Isolierung des Geneserins besteht darin, das Drogenpulver mit 2%iger Natronlauge zu behandeln und die Masse sodann mit Äther zu erschöpfen. Ausbeute fast 1 *g* pro Kilogramm. Das Geneserin, $C_{15}H_{21}O_3N_3$ bildet orthogonale Kristalle, Schmelzpunkt 128—129°, unlöslich in Wasser, löslich in Alkohol, Benzol, Chloroform, schwer löslich in kaltem Äther, löslich in verdünnten Säuren, löslich in verdünnter Schwefelsäure mit charakteristischer, gelblicher Farbe, $[\alpha]_D = -175^0$ (in Alkohol), $= -188^0$ (in verdünnter Schwefelsäure). Es ist eine schwache Base und bildet mit verdünnter Mineralsäure keine kristallinischen Salze. S a l i c y l a t, Kristalle, Schmelzpunkt 89—90°. P i k r a t, blaßgelbe Nadeln, Schmelzpunkt 175°.

Durch Alkalien wird das Geneserin weniger rasch gerötet, als das Eserin. Beim Erhitzen auf 160° zersetzt sich das Geneserin unter Entwicklung von Methylisocyanat, ebenso bei der Oxydation mit Kaliumpermanganat oder Chromsäure in saurer Lösung. Silbernitrat-Lösung wird durch das Geneserin bereits in der Kälte unter Spiegelbildung reduziert. Brom und Jod wird vom Geneserin noch leichter unter Bildung von Perbromid und Perjodid addiert, als vom Eserin. Verdünnte Schwefelsäure ruft Bildung eines Nitrokörpers hervor, konzentrierte Salpetersäure oxydiert lebhaft unter Entwicklung von Stickstoff und Kohlendioxyd.

Beim Erhitzen mit Natronlauge oder Barytwasser spaltet das Geneserin je ein Molekül Kohlendioxyd und Methylamin ab. Einwirkung von Natriumäthylat in absolut-alkoholischer Lösung führt zu Methylurethan und Geneserolin, $C_{13}H_{18}O_2N_2$. Das G e n e s e r o l i n bildet weiße Kristalle, Schmelzpunkt 150°, löslich in Alkohol, schwer löslich in Äther, Benzol und Petroläther, löslich in Alkalien unter starker Rotfärbung, oxydiert sich sehr leicht an der Luft, $[\alpha]_D = -176^0$ (in Alkohol), $= -230^0$ (in verdünnter Schwefelsäure).

Wird das Geneserin in Gegenwart von Natrium-Äthylat der Einwirkung von Bromäthyl, besser noch von Toluolsulfonsäureäthylester unterworfen, so tritt beim Eserin Abspaltung von Methylurethan ein

[1]) *H. Winterberg,* Zeitschr. f. experim. Pathol. und Ther. **4.** S. 636 (1907).

[2]) *M. Polonovski* und *Ch. Nitzberg,* Bull. Soc. Chim. [4.] Vol. **17.** p. 244 [1915]; Ch. Zentralbl. **1915.** II. 1108.

und es entsteht ein Äther des Geneserolin, das Geneserethol, $C_{15}H_{22}O_2N_2$.

Eine direkte Umwandlung des Geneserins in Eserin gelingt durch Reduktion des ersteren mittelst Zinkstaub und Essigsäure in alkoholischer Lösung oder durch Reduktion eines Geneserinsalzes in wässeriger Lösung mittelst Schwefeldioxyd. Im letzteren Falle entsteht gleichzeitig eine Sulfonsäure des Eserins vom Schmelzpunkt 176°. Wird die Reduktion durch Zinkstaub in Gegenwart von verdünnter Schwefelsäure ausgeführt, so geht die Reaktion anscheinend weiter bis zu einem Hydroeserin, welches in schwefelsaurer Lösung das $[\alpha]_D = -54^0$ zeigt und sich auch aus Eserin bei der gleichen Behandlung gewinnen läßt. Geneserolin läßt sich durch Zinkstaub und Essigsäure in alkoholischer Lösung oder durch Schwefeldioxyd in analoger Weise zu Eserolin reduzieren. Bei dem letzteren Verfahren entsteht ebenfalls in beträchtlicher Menge eine Sulfonsäure des Eserolins, $C_{13}H_{17}ON_2 . SO_3H$, Schmelzpunkt 235°, $[\alpha]_D = -100^0$. Die Reduktion des Geneserethols durch Zinkstaub und Essigsäure oder Schwefeldioxyd führt analog zum Eserethol.

Das Geneserin hat keine nennenswerte pupillenverengende Wirkung.

Das Geneserin besitzt die Formel $CH_3 . NH . COO . C_{13}H_{17}ON_2$ und ist ohne Zweifel in der Calabarbohne vorgebildet enthalten. Es ist ein Hauptalkaloid der Bohne, jedoch ist die Frage, ob das Eserin erst bei der Extraktion der Alkaloide aus dem Geneserin durch Reduktion entsteht oder neben diesem Alkaloid präexistiert, noch unentschieden.

Konstitution des Geneserins.[1])

Geneserin und seine Derivate enthalten ein Atom Sauerstoff mehr als Eserin und dessen entsprechende Derivate. Es war zunächst die Natur dieses Sauerstoffatoms und seine Stellung im Molekül zu bestimmen. Dabei hat sich erwiesen, daß das Geneserin alle charakteristischen Reaktionen der Aminooxyde zeigt. Im Einklang hiemit konnten das Eserin bzw. Eserethol durch direkte Oxydation in Geneserin bzw. Generethol übergeführt werden. Für Eserin (I) und Geneserin (II) sind daher nachstehende Formeln anzunehmen.

$$\text{I. } (C_{12}H_{14}N)\begin{cases} OCONHCH_3 \\ NCH_3 \end{cases} \qquad \text{II. } (C_{12}H_{14}N\begin{cases} OCONHCH_3 \\ N \begin{cases} CH_3 \\ O \end{cases} \end{cases}$$

Bei der Oxydation von Eserolin mit Permanganat in schwefelsaurer Lösung oder mit verdünnter Salpetersäure konnten nur Formaldehyd und Methylamin isoliert werden. Letztere Verbindung zeigt, daß das Eserolin eine NCH_3-Gruppe enthält. Eserin (I) liefert in Acetonlösung bei der Oxydation mit neutralisiertem Wasserstoffsuper-

[1]) *M. Polonowski*, Bull. Soc. Chim. [4.] Vol. **21**. p. 191; Ch.-Z. **1918**. I. 552.

oxyd Geneserin (II). In gleicher Weise liefert Eserethol Geneserethol. Entsprechend ihrer Aminooxydnatur geben Geneserin, Generetin und Geneserethol beim Erhitzen mit Essigsäureanhydrid eine intensive Rotfärbung, die bei Zusatz eines Tropfens konzentrierter Schwefelsäure in Grün übergeht.

Oxydation des Eserins zu Geneserin. 1 *g* Eserin wird in 10 cm^3 Aceton gelöst, mit 15 cm^3 20volumprozentigem, vorher mit Kalk neutralisiertem Wasserstoffsuperoxyd versetzt; nach Verlauf von 48 Stunden ist die Alkalität vollständig verschwunden; man konzentriert bei mäßiger Wärme, zieht wiederholt mit Äther aus, trocknet die ätherischen Auszüge über Kaliumcarbonat und erhält nach dem Verdunsten als Rückstand zirka 0,5 g farbloses Öl, das sich bald in eine kristallinische Masse vom Schmelzpunkt 123—124° verwandelt. Ebenso erhält man aus 1 *g* Eserethol in 15 *g* Aceton mit 15 cm^3 Wasserstoffsuperoxyd nach 24 Stunden ohne Auftreten einer Rotfärbung Geneserethol.

Nachweis kleiner Mengen Geneserin.

Geneserin oder seine Derivate ergeben beim Erhitzen mit Eisessig eine intensive Rotfärbung, die nach Zusatz von 1 Tropfen Schwefelsäure in Grün übergeht.

Conessin.[1]

$C_{24}H_{40}N_2$

Das Conessin ist in der gegen Dysenterie angewandten Rinde von Holarrhena africana D. C. enthalten. Nach folgendem Verfahren lassen sich aus der Rinde 0,7—0,8% reines Conessin gewinnen. Die feingepulverte Rinde zieht man dreimal je 24 Stunden lang mit Wasser unter Zusatz von Chlorwasserstoff bis zur schwachen, aber bleibenden kongosauren Reaktion aus, neutralisiert die vereinigten rotbraunen, stark gerbstoffhaltigen Auszüge mit Natronlauge in Gegenwart von Lackmus und versetzt die klare Flüssigkeit so lange mit Kalkmilch, bis die überstehende Flüssigkeit Phenolphtaleinpapier stark rötet. Der Niederschlag wird gesammelt, gewaschen, bei 40° getrocknet, gepulvert, mit niedrigsiedendem Petroläther ausgezogen und der Rückstand mit verdünntem Alkohol umkristallisiert.

Das reine Conessin besitzt den Schmelzpunkt 123—124° und die Zusammensetzung $C_{24}H_{40}N_2$. Conessin kristallisiert je nach den gewählten Bedingungen aus Äther, Petroläther und Aceton in verschiedener Form. — Das beste Kristallisationsmittel für Conessin ist Aceton, in dem es relativ schwer löslich ist. Schmelzpunkt 123—124°.

Conessin ist eine ditertiäre Base und als solche nicht acylierbar; beide N-Atome sind amidartiger Natur. Die Base enthält 4 Alkyl-

[1]) *G. Giemsa* und *J. Halberkann*, Arch. d. Pharm. Bd. **256**. S. 201 (1918).

gruppen, wahrscheinlich nur Methylgruppen. Für eines der beiden N-Atome haben *Giemsa* und *Halberkann* dies in doppelter Weise nachweisen können, indem das diquaternäre Methylammoniumhydroxyd beim Erhitzen das eine N-Atom als Trimethylamin und das Dioxyconessin bei der Oxydation mit Chromsäure dasselbe als Dimethylamin abspaltet. Das Dioxyconessin ist einheitlicher Natur und besitzt die Zusammensetzung $C_{24} H_{42} O_2 N_2$; der Schmelzpunkt liegt bei 294—295°. Durch Kochen mit Essigsäureanhydrid und Natrium-Acetat, bzw. Zusammenschmelzen mit Benzoesäureanhydrid konnten *Giemsa* und *Halberkann* das Dioxyconessin acetylieren, bzw. benzoylieren. In schwefelsaurer Lösung lieferte das Dioxyconessin bei der Einwirkung einer 3 Atomen Sauerstoff entsprechenden Menge Chromsäure in der Wärme unter gleichzeitiger Abspaltung von Dimethylamin (s. o.) eine Dicarbonsäure; die leichte Abspaltbarkeit des Dimethylamins durch die Oxydation oder durch die nachfolgende Alkalisierung mittelst Bariumhydroxyds weist darauf hin, daß der Dimethylaminrest der Glykolgruppe benachbart ist, und daß sich dann in neutraler oder saurer Lösung ein Lacton bildet im Sinne der Gleichung

$$C_{24} H_{42} O_2 N_2 + 3O = C_{22} H_{33} O_4 N + H_2 O + NH(CH_3)_2.$$

— Das von *Ulrici* dargestellte Homoconessin halten *Giemsa* und *Halberkann* für identisch mit Conessin. Gegen Reduktionsmittel ist Conessin beständig.

Conessin ist reichlich löslich in siedendem Aceton, sehr leicht löslich in den übrigen organischen Lösungsmitteln, spurenweise löslich in heißem Wasser, leichter in Gegenwart von Salzen; die wässerige Lösung rötet Phenolphtalein schwach. Unter dem Einfluß von Licht und Luft färbt sich das Conessin bereits bei gewöhnlicher Temperatur langsam gelb, rascher in der Hitze. Konzentrierte Schwefelsäure löst das Conessin erst farblos, dann mit zitronen- bis sattgelber Farbe, wobei im blauen Teil des Spektrums ein breites Absorptionsband sichtbar wird. Beim Erhitzen mit konzentrierter Schwefelsäure entsteht Grünfärbung und auf Zusatz einiger Tropfen Wasser zur erkalteten Lösung prachtvolle Blaufärbung. Die anfangs bräunlichgelbe Lösung in Formaldehyd-Schwefelsäure fluoresziert bald grünlich und nimmt einen carmoisinroten Ton an, der sich mit der Zeit verstärkt; das Spektrum ist in konzentrierter Lösung von Mitte Grün ab unscharf ausgelöscht. Die Lösung in Vanadinschwefelsäure ist anfangs farblos, wird aber mit der Zeit grünlich bis grün mit schwacher Fluoreszenz; das Spektrum ist von Blau ab scharf ausgelöscht. Die Lösung in konzentrierter Schwefelsäure mit verdünntem Bromwasser überschichtet, zeigt nach einigen Stunden einen grünen Ring. Beim Schütteln der Lösung in konzentrierter Schwefelsäure mit thiophenhaltigem Benzol wird die Säure gelblich, bei ruhigem Stehen bildet sich sodann ein roter Ring; bei häufigerem Schütteln geht die Farbe der Säure über Gelbrot und Orangerot in Rot mit grüner Fluoreszenz über, wobei das Spektrum vom Rot ab ausge-

löscht ist. Mit *Kilianis* Reagens entsteht nur ein gelber Ring, konzentrierte Salpetersäure löst farblos. *Fehling*sche Lösung und ammoniakalische Silberlösung werden durch Conessin nicht, Jodsäure und Kaliumpermanganat dagegen rasch reduziert. $[\alpha]_D^{20} = +21{,}67^0$ (in absolutem Alkohol, $c = 1{,}8228$).

Conessindimethyljodid, $C_{24}H_{40}N_2 . 2CH_3J + 3H_2O$, gelbliche Blättchen aus Wasser, schmilzt bei 285° noch nicht, ist beständig gegen Ätzkali.

Die Pharmakologie des sehr bitter schmeckenden Conessins bedarf einer Neubearbeitung. Die Angabe *Keidels*, wonach das Conessin bei kleineren Gaben als das Morphin bei Warmblütern giftig wirkt, ist unzutreffend.

Veratrin oder Cevadin.

$C_{32}H_{49}NO_9$.

Es kommt im Sabadillsamen vor.

Darstellung.[1]) Die zu einem gelben Pulver zerkleinerten Samen werden mit Alkohol, welcher auf je 100 Teilen Samen 1 Teil Weinsäure gelöst enthält, bei Siedetemperatur extrahiert und die eingeengten alkoholischen Auszüge durch Verdünnen mit Wasser vom Harz befreit. Dem mit Natriumcarbonat übersättigten Filtrate entzieht man die Basen durch Ausschütteln mit Äther und entnimmt sie hierauf der ätherischen Lösung durch Ausschütteln mit weinsäurehaltigem Wasser. Aus dieser Lösung werden die Basen nach Übersättigen mit Soda wieder in Äther übergeführt, welcher beim direkten Verdunsten jedoch keine Kristalle liefert. Versetzt man aber die Lösung mit einer zur Bildung eines bleibenden Niederschlages genügenden Menge Benzol, welches vorher mit etwas Äther verdünnt wurde, so beginnt nach einigem Stehen die Abscheidung der Basen in Form einer klebrigen Masse. Sind auf diese Weise $^5/_6$ der Alkaloide aus der Lösung entfernt, so beginnt die Kristallisation des Cevadins und dauert fort, bis die Lösung alkaloidfrei ist. Die mit wenig Alkohol auf dem Filter gewaschenen Kristalle können leicht durch Umkristallisieren aus warmem Alkohol weiter gereinigt werden.

Die sich zuerst abscheidende klebrige und sirupartige Masse besteht aus dem amorphen eigentlichen Veratrin und aus Cevadillin.

Aus 10 *kg* Samen erhält man nach obigem Verfahren 60—70 *g* Rohbasen und aus diesen 12—15 *g* reines Cevadin und 2—3 *g* Cevadillin.

Eigenschaften. Cevadin kristallisiert aus Alkohol in rhombischen Prismen, welche häufig 2 Mol. Kristallalkohol enthalten. Die alkoholfreie Verbindung schmilzt bei 205°. Cevadin löst sich leicht in

[1]) *Bosetti*, Jahresber. d. Chemie. **1883**. S. 1351; *Guareschi*, Einleitung in das Studium der Alkaloide. **1896**. S. 484.

Äther sowie in heißem Alkohol, ist aber in Wasser unlöslich. Es gehört zu den stärksten Giften und wirkt in den kleinsten Mengen, in die Nase gebracht, heftig niesenerregend.

Spaltung des Cevadins. [1])

Nach der Angabe von *Wright* und *Luft* zerfällt Cevadin unter der Einwirkung von alkoholischer Kalilauge nach der Gleichung

$$C_{32}H_{49}NO_9 + H_2O = C_5H_8O_2 + C_{27}H_{43}NO_8$$

in Methylcrotonsäure (Tiglinsäure) vom Schmelzpunkt 65° und Cevin, eine amorphe Base von der Zusammensetzung $C_{27}H_{43}NO_8$. Diesen Befund konnten *M. Freund* und *H. P. Schwarz* bestätigen.

Je 20 *g* des *Merck*schen Veratrinum puriss. cryst. (Cevadin) werden mit 80 cm^3 absolutem Alkohol übergossen, 80 cm^3 einer heiß gesättigten Lösung von Kaliumhydroxyd in Alkohol hinzugefügt und 15 bis 20 Minuten im Sieden erhalten. Die Lösung erstarrt beim Erkalten zu einem Brei von feinen, filzigen Nadeln, welche aus einer wenig beständigen Kaliumverbindung des Cevins bestehen. Diese Kristalle werden abgesogen und die alkoholische Mutterlauge — wie unten beschrieben — auf die Spaltsäure verarbeitet.

Die abgesogene Masse wird auf Tonteller gepreßt (Ausbeute zirka 20 *g*) und dann mit zirka 80—100 cm^3 Wasser übergossen. Wenn die Substanz schon viel Kohlensäure angezogen hat, so löst sie sich dabei nicht ganz auf; das ungelöst Bleibende besteht dann aus kristallinischem Cevin, dessen Menge erheblich zunimmt, wenn man Kohlensäure in die über dem Niederschlag stehende Flüssigkeit leitet. Zumeist aber löst sich das Kaliumsalz, dem gewöhnlich etwas freies Alkali anhaftet, im zugefügten Wasser klar auf; beim Sättigen mit Kohlensäure sammelt sich die Base in Form einer weichen, klumpigen Masse am Boden des Gefäßes an. Die darüber stehende, völlig klare Flüssigkeit wird abgegossen und sondert beim Stehen eine kleine Menge von Cevin in schönen Kristallen ab. Den Klumpen knetet man einige Male mit wenig Wasser durch und läßt ihn dann unter Wasser stehen, wobei er sich in wenigen Stunden in eine feste, weiße, kristallinische Masse verwandelt, die zur weiteren Verarbeitung rein genug ist. Aus 100 *g* Cevadin werden zirka 60 *g* der Spaltbase gewonnen. Löst man das so gewonnene Präparat unter gelindem Erwärmen in Wasser unter Zusatz von wenig Alkohol auf, so scheiden sich — gewöhnlich schon beim Stehen über Nacht — gut ausgebildete Kristalle ab, welche $3^1/_2$ Moleküle Wasser enthalten, die bei 105—110° leicht abgegeben werden.

Die getrocknete Substanz beginnt schon gegen 155—160° zu sintern und verwandelt sich unter Aufblähen bei weiterem Erhitzen auf 165—170° in ein durchsichtiges Harz, welches erst bei 195—200° zu einer klaren Flüssigkeit durchgeschmolzen ist.

---

[1]) *M. Freund* und *H. P. Schwarz*, Ber. d. Deutsch. chem. Ges. Bd. 32. S. 800 (1899).

In verdünnten Säuren ist Cevin leicht löslich, Ammoniak fällt die Base aus ihren Salzen amorph; beim Erwärmen setzt dagegen Cevin aus Ammoniumsalzen Ammoniak in Freiheit. Die amorphe Verbindung ist in kaltem Wasser löslicher als die kristallisierte Base; die Lösung, welche stark alkalisch reagiert, trübt sich beim Erwärmen. Ammoniakalische Silberlösung ebenso wie *Fehling*sche Lösung werden in der Wärme reduziert. In Alkohol ist die Base leicht löslich; Natriumcarbonat vermag die Base aus ihren Salzen nicht abzuscheiden, überschüssige Kalilauge oder Natronlauge verwandeln die anfänglich ausgefallene Base in Alkaliverbindungen.

Physiologisches Verhalten von Cevadin und Cevin.

Das Cevadin besitzt eminent toxische Eigenschaften; es wirkt lokal reizend; schon wenige Tropfen einer 1%igen Lösung in ein Kaninchenauge gebracht, erzeugen gleichzeitig Allgemeinerscheinungen, Kaubewegungen und Niesen, jedoch keinen Speichelfluß. In kleinsten Dosen wirkt es bei Kalt- und Warm-Blütern toxisch; 0,001 *g* Substanz einem Frosch injiziert, erzeugen Lähmung, während aber die Reflexe vollkommen erhalten sind.

Cevin ist wesentlich weniger toxisch; erst bei Dosen von 0,05 *g* wirkt es bei Kaltblütern lähmend, und zwar wirkt es direkt auf die motorischen Nervenendigungen, später auch auf das motorische Zentrum ein, die Sensibilität bleibt erhalten.

Die Säurederivate des Cevadins und Cevins.[1])

Es hat sich gezeigt, daß Cevadin nur eine Benzoyl- oder Acetyl-Gruppe aufnimmt, Cevin dagegen zwei. Die Beziehungen der erhaltenen Verbindungen können also folgendermaßen ausgedrückt werden:

$$C_{27}H_{41}NO_6\left\langle\begin{matrix}O.C_5H_7O\\OH\end{matrix}\right. \longrightarrow C_{27}H_{41}NO_6\left\langle\begin{matrix}OH\\OH\end{matrix}\right.$$

Cevadin → Cevin

$$\downarrow \qquad\qquad \downarrow$$

$$C_{27}H_{41}NO_6\left\langle\begin{matrix}O.C_5H_7O\\O\,Acyl\end{matrix}\right. \qquad C_{27}H_{41}NO_6\left\langle\begin{matrix}O\,Acyl\\O\,Acyl\end{matrix}\right.$$

Acylcevadin — Diacylcevin

Bei dem weiteren Studium des Cevins wurde gefunden, daß dasselbe mittelst Wasserstoffsuperoxyd in eine Verbindung übergeht, welche sich von dem Ausgangsmaterial durch den Mehrgehalt von einem Atom Sauerstoff unterscheidet, also die Zusammensetzung $C_{27}H_{43}NO_9$ besitzt. Dieselbe gehört in die Klasse der Aminoxyde $R_3N:O$, denn sie läßt sich leicht in Cevin durch Behandlung mit schwefliger Säure zurück-

---

[1]) *M. Freund*, Ber. d. Deutsch. chem. Ges. Bd. **37**. S. 1946 (1904).

verwandeln. Die Auffindung dieses Körpers, welcher Cevinoxyd genannt wird, ist in mancher Beziehung von Wichtigkeit. Da derselbe fast momentan aus dem Cevin beim Digerieren mit konzentriertem Wasserstoffsuperoxyd entsteht, sehr gut kristallisiert und scharf bei 278° schmilzt, so kann er zur Identifizierung des schwer kristallisierenden und unscharf schmelzenden Cevins verwendet werden.

Der Übergang in Cevinoxyd läßt ferner einige Schlüsse in Bezug auf die Bindungsverhältnisse des Stickstoffatoms im Cevin zu. Da nur tertiäre Basen derartige Oxyde liefern, so folgt zunächst, daß auch Cevin tertiären Charakter besitzt, was auch durch die Darstellung des Jodmethylates dargetan wurde. Sehr glatt reagieren Trimethylamin und seine Homologen, sowie alkylierte Piperidine $C_5H_{10}:N.R$ [1]), alkylierte Pyrrolidine wie Nikotin, sowie Dimethylanilin mit Wasserstoffsuperoxyd, und man wird daher geneigt sein, das Cevin in Bezug auf die Bindung des Stickstoffs diesen Basen zur Seite zu stellen. Nun enthalten bekanntlich sehr viele Alkaloide den Komplex $>N.CH_3$ in ringförmiger Bindung. Zu diesen ist Cevin aber sicherlich deshalb nicht zu rechnen, weil es kein Methyl am Stickstoff enthält. Es ist daher zu vermuten, daß der Stickstoff im Cevin und ebenso im Cevadin einem Doppelringsystem angehört, wie dies z. B. beim Hydroberberin jetzt angenommen wird.

Benzoësaures Benzoyl-cevadin,
$C_{32}H_{48}(CO\,C_6H_5)NO_9 + C_6H_5.CO_2H + H_2O$.

Zur Darstellung desselben werden 10 *g* kristall-alkoholhaltiges Cevadin mit 7 *g* Benzoësäureanhydrid im Kochsalzbade 3 Stunden lang auf 105—107° unter öfterem Umrühren erwärmt, wobei die Mischung schließlich eine zähflüssige, durchsichtige Konsistenz annimmt. Dieses Reaktionsprodukt löst sich leicht in Äther und aus der Lösung kristallisiert nach einiger Zeit das benzoësaure Salz des Benzoylcevadins, während der nebenher entstandene Benzoëester in Lösung bleibt. Die abfiltrierte Substanz wird in verdünntem Alkohol gelöst, worauf nach Zusatz von einigen Tropfen Äther das Benzoat in kleinen, schön ausgebildeten, weißen Nadeln sich abscheidet. Dieselben schmelzen zwischen 150—155°, fangen jedoch schon vorher zu sintern an. Aus 20 *g* Cevadin werden $18^1/_2$ *g* des Benzoates erhalten. In Äther ist dasselbe schwer, in Wasser noch weniger löslich; von Alkohol, Benzol und Aceton wird es leicht aufgenommen. Das aus verdünntem Alkohol kristallisierte Benzoat enthält nach dem Trocknen bei 120° noch 1 Molekül Kristallwasser.

Benzoyl-cevadin, $C_{32}H_{48}(COC_6H_5)NO_9$. Das Rohbenzoat wird in Wasser gelöst, die Verunreinigungen abfiltriert und das Filtrat mit wässerigem Ammoniak gefällt. Die ausgefällte, abgesogene und auf Ton gepreßte, freie Base schmilzt bei 255° unter Zersetzung; vorher

[1]) *R. Wolffenstein*, Ber. d. Deutsch. chem. Ges. Bd. 25. S. 2785 (1892).
[2]) *M. Freund* und *H. P. Schwarz*, Ber. d. Deutsch. chem. Ges. Bd. 32. S. 800 (1899).

beginnt die Substanz zu sintern. Zur Reinigung wird sie in wenig Alkohol unter Zusatz einiger Tropfen Eisessig gelöst und in der Wärme mit Ammoniak versetzt. Beim Erkalten kristallisiert das Benzoylcevadin in schönen, weißen Nädelchen, die unter dem Mikroskop als dreiseitige Prismen erscheinen und den Schmelzpunkt 257° besitzen.

Acetyl-cevadin, $C_{32}H_{48}(COCH_3)NO_9$. 5 *g* kristallalkoholiges Cevadin werden mit 10 *g* Essigsäureanhydrid zirka 5 Minuten auf freier Flamme erhitzt, das Reaktionsprodukt hierauf mit Wasser zersetzt und dann mit Sodalösung fast neutral gestellt. Die schwach saure resp. neutrale Flüssigkeit wird im Scheidetrichter tropfenweise mit Ammoniak alkalisch gemacht und der dabei entstandene Niederschlag in Äther geschüttelt. Der beim Verdunsten des Äthers verbleibende Rückstand wird mit Wasser gekocht, wodurch er ein körniges Aussehen erhält, dann auf Ton gepreßt und im Exsikkator getrocknet. Das so gewonnene Acetylcevadin schmilzt bei 182° zu einer zähflüssigen Masse zusammen, erstarrt dann wieder und schmilzt hierauf bei 234° zu einer gelblichen Flüssigkeit.

Benzoësaures Dibenzoyl-cevin,
$C_{41}H_{51}NO_{10} . C_6H_5 . COOH$.
5 *g* vollkommen wasserfreies Cevin werden mit 10 *g* Benzoësäureanhydrid gut verrieben und dann in einem Kölbchen mit Steigrohr 4 1/2 Stunden auf 105—107° im Kochsalzbade erhitzt. Die verflüssigte, gelbliche Masse wird mit Äther behandelt, wobei vollkommene Lösung eintritt. Nach kurzer Zeit kristallisiert das Benzoat des Dibenzoylcevins aus der ätherischen Lösung in mikroskopisch kleinen, langgestreckten Säulen aus. Der Schmelzpunkt des Rohprodukts liegt bei 190°. Nach einmaliger Kristallisation aus verdünntem Alkohol steigt der Schmelzpunkt auf 193—195°.

Dibenzoyl-cevin, $C_{41}H_{51}NO_{10}$. Aus dem Benzoat des Dibenzoylcevins läßt sich die freie Base sehr leicht darstellen, indem man das Benzoat in Alkohol aufschlämmt und es unter Zugabe weniger Tropfen Eisessig löst. Nach dem Filtrieren dieser Lösung läßt man dieselbe tropfenweise in verdünntes Ammoniak einlaufen, wodurch die Base ausgefällt wird, während die Benzoësäure als Ammoniumbenzoat in Lösung bleibt. Zur Kristallisation wird die Base in Alkohol aufgeschlämmt und unter Zugabe einiger Tropfen Eisessig in das leicht lösliche Acetat verwandelt. Die filtrierte Lösung wird mit einigen Tropfen Ammoniak schwach alkalisch gemacht, wobei sich die freie Base nach einiger Zeit in gut ausgebildeten, langgestreckten Tafeln abscheidet. Dieselbe wird mit etwas Alkohol gewaschen und dann bei 110° getrocknet. Schmelzpunkt 195—196°.

Diacetyl-cevin. 5 *g* wasserfreies Cevin werden mit 10 *g* Essigsäureanhydrid 8 Minuten lang gekocht und dann das überschüssige

Essigsäureanhydrid mit Wasser zersetzt. Die essigsaure Lösung wird mit Äther überschichtet, die Base mit Ammoniak gefällt und direkt in den Äther geschüttelt. Nach dem Verdampfen des Äthers hinterbleibt ein amorphes Produkt, das mit wenig Wasser gekocht, kristallinisches Aussehen erhält. Schmelzpunkt 190°.

Cevinoxyd, $C_{27}H_{43}NO_9$. 10 *g* Cevin werden mit 20 *g* 30%igem Wasserstoffsuperoxyd versetzt und zirka 20 Minuten auf dem Wasserbade gelinde erwärmt, wobei unter lebhaftem Schäumen das Cevin, ohne in Lösung zu gehen, sich in das Oxydationsprodukt verwandelt. Letzteres wird mit Wasser ausgewaschen und auf Ton gepreßt. Ausbeute 8½ *g*. Der Körper löst sich leicht in Alkohol, schwer dagegen in Wasser. Er wird zu seiner Reinigung in Alkohol gelöst und filtriert; dann wird dem Filtrat das doppelte Volumen Wasser zugegeben und die Lösung auf dem Wasserbade eingeengt, wobei, nachdem der größte Teil des Alkohols verdampft ist, der Oxydationskörper sich in weißen Stäbchen abscheidet. Schmelzpunkt der zweimal kristallisierten Substanz 275—278°.

	Aussehen	Schmelzpunkt	Löslichkeit		
			sehr schwer	schwer	leicht
Benzöesaures Benzoyl-cevadin	kleine, weiße Nadeln	nach vorherigem Sintern zwischen 150—155°	Wasser	Äther	Alkohol, Benzol, Aceton
Benzoyl-cevadin	schöne, weiße Nädelchen	257°	—	—	—
Acetyl-cevadin	—	bei 182° zähflüssig, erstarrt wieder, bei 234° gelbliche Flüssigkeit	—	—	—
Benzoesaures Dibenzoylcevin	mikrosk. kleine, langgestreckte Säulen	Rohprodukt 190° aus verd. Alkohol 193—195°	—	Essigester, Wasser	Methyl-, Äthyl-Alkohol, Äther, Aceton
Dibenzoyl-Cevin	schön ausgebildete, langgestreckte Tafeln	195—196°	—	—	—
Diacetyl-Cevin	amorphes Produkt	190°	—	—	—
Cevinoxyd	schöne, kleine, weiße Stäbchen	nach zweimaligem Umkristallisieren bei 275—278°	—	—	—

Physiologische Eigenschaften. Acetylcevadinchlorhydrat, Benzoylcevadinchlorhydrat und Dibenzoylcevinacetat wurden gemeinsam mit Veratrin (Cevadin) untersucht.

Veratrin hat ausgeprägte lokale Wirkungen. Es reizt ungemein heftig sensibel, dagegen verhältnismäßig wenig entzündlich. Veratrin in Substanz bringt am Auge keine Ätzung hervor, auch keine irgend erhebliche Rötung oder Schwellung; dagegen erregt es heftige Schmerzäußerungen. 1%ige Lösung bewirkt noch starken Schmerz (Schreien etc.), 0,1%ige Lösung reizt noch deutlich (Kneifen, Wischbewegungen). — Dem Stadium der sensiblen Reizung folgt ein lange anhaltendes Stadium der Unempfindlichkeit: Das Auge ist gegen Berührung, Stechen, Schneiden etc. unempfindlich. Das Veratrin wirkt ferner am Auge ausgesprochen Pupillen-verengend.

Veratrin ist die weitaus giftigste der untersuchten vier Substanzen. Neben den heftigen lokalen sensiblen Reizerscheinungen bewirkt Veratrin (als resorptive Wirkung) Erbrechen, ausgeprägte Atemverlangsamung; Anfälle von kurzen Streckkrämpfen, schwerem Kollaps, Atemnot, Cyanose (Blausucht), starke Unregelmäßigkeit des Herzschlags, Tod. Die Atmung sistiert vor dem Herzschlag. 1 *mg* ist für das Kaninchen die tödliche Dosis; es kommen aber schon durch kleinere Dosen schwere Vergiftungen zu Stande. $^1/_2$ *mg* tötet Meerschweinchen in $^1/_2$ Stunde.

Bei Acetylcevadin und Benzoylcevadin ist, wie bei Veratrin, als Wirkung kleiner Dosen typische Atemverlangsamung zu beobachten. (Die Wirkung auf die Atmung, z. B. bei Pneumonie, scheint es auch wesentlich gewesen zu sein, weshalb man das Veratrin früher therapeutisch angewendet hat; es ist kaum anzunehmen, daß Veratrin — wie *Schmiedeberg* will — wegen seiner kollapserzeugenden Eigenschaften bei fieberhaften Erkrankungen gegeben worden ist.) In großen Dosen erzeugen Acetylcevadin und Benzoylcevadin, wie das Veratrin, kurze Streckkrampfanfälle, enorm verlangsamte Atmung, Pulsverlangsamung, Tod; die Atmung erlischt vor dem Herzschlag. Acetylcevadin und Benzoylcevadin sind viel weniger giftig als das Veratrin. Während Veratrin zu 1 *mg* ein Kaninchen tötet, sind von ersterem 0,01 und 0,02 *g* für Kaninchen nicht giftig. Erst 0,05 *g* subkutan ist für Kaninchen die tödliche Dosis. Der Kollaps, die Cyanose und die Pulsarhythmie sind ferner nur bei Veratrin stark ausgesprochen.

Es wäre denkbar, das Acetylcevadin oder Benzoylcevadin wegen der Wirkung auf die Atmung therapeutisch zu verwenden; jedoch liegt ein Bedürfnis hierfür nicht vor, da wir in Dionin, Codein, Heroin zuverlässigere und weniger bedenkliche Mittel gleicher Richtung besitzen.

Das Dibenzoylcevinacetat läßt auch beim Warmblüter nichts von Veratrinwirkung erkennen. Es wirkt selbst in Dosen von 0,1 *g* subkutan beim Kaninchen nicht toxisch; es erzeugt nur gelinde Betäubung, sonst keine bemerkenswerten physiologischen Wirkungen.

Yohimbin.

Es kommt in der Yohimbeherinde sowie in den Blättern des Yohimbehoabaumes vor. In manchen Rinden von Quebracho blanco kommen Alkaloide der Yohimbingruppe, darunter allem Anschein nach auch Yohimbin selbst vor. Es bleibt das Verdienst von *Fourneau*, das Vorkommen dieser Gruppe in zwei verschiedenen Pflanzenfamilien, in einer Rubiacee (Yohimbe) und einer Apocynee (Quebracho blanco) nachgewiesen zu haben. Die weitere Frage, ob das Quebrachin, das *Hesse* 1882 isolierte, mit Yohimbin identisch ist, läßt sich aber nicht ohne weiteres bejahen. Seine Beschreibung gibt auch, abgesehen von der ein wenig abweichenden Elementarzusammensetzung, bei mancher Übereinstimmung mit Yohimbin doch in Bezug auf Schmelzpunkt, Drehungsvermögen und Reaktionen immerhin solche Verschiedenheiten, daß sein Alkaloid keinesfalls reines Yohimbin, sondern nur ein Gemisch von verwandten Basen, unter denen wohl Yohimbin gewesen sein kann, darstellt.[1])

Die Darstellung erfolgt nach *Thoms*[2]) folgendermaßen: Man extrahiert die Rinde mit salzsäurehaltigem starken Alkohol und behandelt den vom Alkohol befreiten Extrakt mit Wasser. Das wässerige Filtrat wird mit Soda übersättigt und mit Äther ausgeschüttelt. Die ätherischen Auszüge hinterlassen ein braunes, weiches Harz, welches in verdünnter Schwefelsäure gelöst, filtriert und zuerst wiederholt mit Chloroform, dann mit Äther geschüttelt wird. Aus der so gereinigten schwefelsauren Lösung scheidet Soda einen weißen, an der Luft braun werdenden Körper ab, welcher durch Chloroform ausgeschüttelt wird. Aus letzterem werden die Alkaloide wieder durch Schütteln mit verdünnter Schwefelsäure entfernt. Diese zweite schwefelsaure Lösung wird wieder mit Soda gefällt und mit Chloroform ausgeschüttelt. Nach Verdunstung des Chloroforms hinterbleibt ein brauner Sirup, welcher mit Petroläther verrieben, in ein mikrokristallinisches gelbes Pulver übergeht. Dieses Alkaloidgemisch, das in einer Ausbeute von 0,54% erhalten wird, läßt sich durch wiederholte Behandlung mit kaltem Benzol in zwei Fraktionen zerlegen, von denen die schwer lösliche das Yohimbin ist. Das zweite Alkaloid, welches in Chloroformlösung grün fluoresziert, konnte nicht kristallisiert erhalten werden.

Eigenschaften. Das aus der Lösung des salzsauren Salzes durch Ammoniak in Freiheit gesetzte Yohimbin läßt sich durch wiederholtes Umkristallisieren aus 50%igem Alkohol reinigen. Es schmilzt dann bei 234,5°.

Das Yohimbinchlorhydrat findet ausgedehnte Verwendung als Aphrodisiacum. Es bewirkt auf der Zunge einen pelzigen Geschmack und an Kokain erinnernde vorübergehende Anästhesie.

Methyl-yohimboasäure aus Yohimbin-jodmethylat. Die Umsetzung des Yohimbin-jodmethylats mit Silberoxyd

[1]) *L. Spiegel*, Ber. d. Deutsch. chem. Ges. Bd. 48. 2084 (1915).

[2]) *Thoms*, Ber. d. Deutsch. pharm. Ges. Bd. 7. S. 279 (1897).

wird, um Oxydation zu vermeiden, in methylalkoholischer Lösung bei niedriger Temperatur (unterhalb 10°) und bei rotem Licht durchgeführt. Das Filtrat vom Jodsilber wird durch Destillation unter vermindertem Druck vom Methylalkohol befreit, der blättrig-kristallinische Rückstand mit heißem Wasser aufgenommen und die filtrierte wässerige Lösung in der Wärme unter vermindertem Druck bis zur beginnenden Kristallisation eingeengt. Ebenso wird mit dem wässerigen Auszug verfahren, der aus dem abfiltrierten Silberniederschlage durch Auskochen gewonnen wird. Die erhaltenen, noch ein wenig gefärbten Kristalle werden mit absolutem Alkohol behandelt, der fast nur Verunreinigungen löst, dann abgesaugt und mit absolutem Äther gewaschen, schließlich aus Wasser umkristallisiert, wobei schöne, glasklare, rhombische Tafeln erhalten werden. Auf Filtrierpapier oder Ton gebracht, zerfallen die Kristalle sehr bald zu einem kristallinischen Pulver. Der ursprüngliche Schmelzpunkt von 298° erhöht sich dabei auf 304°.

Die Substanz ist leicht löslich in Wasser, etwas weniger in Methylalkohol und wässerigem Äthylalkohol, fast unlöslich in absolutem Äthylalkohol, Äther, Benzol, Toluol, Aceton, Ligroin, Petroläther, Chloroform und Essigester. In wässeriger Lösung zeigt sie schwach saure Reaktion.

Methyl-yohimboasäure-äthylester. Methyl-yohimboasäure wird in absolutem Alkohol aufgeschlämmt und unter Eiskühlung mit trockenem Salzsäuregas behandelt. Es tritt zunächst Lösung ein, dann Ausscheidung des Chlorhydrats, das sich bei zunehmender Sättigung mit Salzsäure wieder auflöst. Nach Stehen über Nacht wird die Lösung im Vakuum bei Zimmertemperatur von der überschüssigen Salzsäure möglichst befreit und mit absolutem Äther, von dem erhebliche Mengen erforderlich sind, gefällt. Nach Absetzen und Abgießen der überstehenden Lösung wird die Ausscheidung wieder in absolutem Alkohol gelöst, die Ätherfällung wiederholt, wonach der Niederschlag gut filtrierbar ist. Seine Lösung in möglichst wenig absolutem Alkohol wird nunmehr mit der vierfachen Menge Toluol versetzt, worauf nach kurzer Zeit Kristallisation in schönen, durchsichtigen Blättchen eintritt.

Das so gewonnene Chlorhydrat ist sehr leicht löslich in Wasser und Alkohol. Es schmilzt bei 273°.

Meso-Yohimbin[1], $C_{21}H_{26}O_3N_2$.

Wird rohes Yohimbin, dem die Base beigemengt ist, aus 50%igem Alkohol umkristallisiert und die Mutterlauge auf dem Wasserbade eingeengt, bis wieder Kristallisation beginnt, so scheiden sich beim Erkalten meist Kristalle vom Aussehen des Yohimbins, nur weniger gut ausgebildet, ab, die einen niedrigeren Schmelzpunkt, meist ungefähr 220 bis 225°, zeigen. Engt man die hiervon abfiltrierte Mutterlauge oder

[1]) *L. Spiegel* und *M. Corell,* Ber. d. Deutsch. chem. Ges. Bd. **49.** S. 1086 (1916).

die beim Umkristallisieren der eben erwähnten Kristallisation aus möglichst wenig 50%igem Alkohol erhaltene weiter ein, so scheiden sich beim Erkalten kugelige Aggregate aus, die nunmehr erst bei 240° oder höher schmelzen. Nachdem durch Wiederholung dieser Operation das Yohimbin möglichst entfernt ist, erhält man aus Benzol oder absolutem Alkohol die Substanz in schönen Nadeln, die leicht eine geringe gelbliche Färbung festhalten, vom Schmelzpunkt 247°.

Die Darstellung des Meso-yohimbins aus Yohimbin, das völlig von jenem befreit war, gelingt durch 5stündiges Erhitzen von 1 *g* des letzteren mit 20 cm^3 Alkohol und $^1/_2$ Molekül Kalilauge. Die Lösung wird zur Trockne gebracht, dann mit Wasser behandelt, wodurch die entstandene Yohimboasäure als Kaliumsalz gelöst wird, der abgesaugte Rückstand in der erforderlichen Menge heißen 50%igen Alkohols gelöst. Beim Erkalten kristallisiert etwas unverändertes Yohimbin, aus der Mutterlauge nach Einengen zunächst eine Fraktion 2, die nach Umkristallisieren aus Benzol bei 240° schmilzt, dann eine Fraktion 3 vom charakteristischen Aussehen des Mesoyohimbins, bei 246° schmelzend. Fraktion 2 kann durch wiederholtes Umkristallisieren aus 50%igem Alkohol ebenfalls noch in Yohimbin und die Base vom Schmelzpunkt 246° zerlegt werden.

Die Base verhält sich im allgemeinen sehr ähnlich dem Yohimbin, ist aber in absolutem Alkohol und Benzol schwerer, in wässerigem Alkohol leichter löslich. In konzentrierter Schwefelsäure löst sie sich nahezu farblos und bleibt auch nach 24stündigem Stehen so. Bringt man in die Lösung ein Bichromatkriställchen, so färbt sich die Lösung ausgesprochen blaugrün, diese Färbung tritt bei Bewegung der oben grün gewordenen Lösung immer wieder hervor.

Die Base ist rechtsdrehend, in der Stärke der Drehung anscheinend nicht sehr verschieden vom Yohimbin.

Physiologische Eigenschaften von Yohimbin und Quebrachin.[1]) Die Annahme von *Fourneau* und *Page*, daß beide Alkaloide identisch seien, gab Veranlassung, die rein chemischen Beobachtungen, die dazu geführt hatten, durch sorgfältigen pharmakologischen Vergleich zu ergänzen. Aus der Literatur gehen mannigfache Übereinstimmungen in der Wirkung beider hervor. Sie konnten bestätigt und erweitert werden, doch fanden sich immerhin auch bemerkenswerte Unterschiede, so daß man wohl beide Alkaloide in dieselbe pharmakologische Gruppe stellen muß, sie aber nicht als identisch ansprechen kann. Auf die Atmung wirken sie in gleicher Weise, ebenso auf die Temperatur im Körperinnern, die sie infolge stärkster Erweiterung der Gefäße in den Bauchorganen herabsetzen. Den Blutdruck steigern beide ein wenig im Anfang, um ihn dann merklich zu erniedrigen; während aber die zweite Erscheinung beim Quebrachin ledig-

---

[1]) *E. Filippi*, Arch. d. Farmacol. sperim. Vol. **23**. p. 107, 129 (1917).

lich durch Lähmung der Splanchnici verursacht wird, gesellt sich beim Yohimbin dazu eine Wirkung auf das vasomotorische Zentrum. Auf das Herz wirken sie beide, indem sie es zum Stillstand in Diastole bringen; da diese Erscheinung aber erst am Schlusse der Vergiftung eintritt, sind beide nicht als Herzgifte zu betrachten. Übrigens zeigt sich hierbei, wie auch sonst, Quebrachin giftiger als Yohimbin. Auf die peripheren Gefäße wirken beide energisch erweiternd, während *Cow*[1]) für Quebrachin die gegenteilige Wirkung angibt. Auf die Zusammenziehbarkeit der Muskeln wirkt Yohimbin im Gegensatz zu Quebrachin zunächst etwas steigernd; beide unterdrücken schnell die elektrische Leitfähigkeit. Beide bewirken örtliche Anästhesie, Quebrachin aber in etwas geringerem Grade. Beide erzeugen in der ersten Phase der Vergiftung eine Erregung der Medulla, die beim Frosche in Erregung eines wahren Tetanus übergeht. Diese Periode ist beim Yohimbin viel länger als beim Quebrachin, was im Hinblick auf die aphrodisiastische Wirkung von Bedeutung ist. Nach dieser erregenden Wirkung tritt bei beiden deutliche Curarewirkung ein.

Zu den chemischen Ähnlichkeiten beider Alkaloide miteinander und mit Strychnin gesellt sich noch das Auftreten der *Vitali*schen Reaktion.

Anhalonium-Alkaloide.

Anhalin und Mezcalin.[2])

Aus den in Nordamerika gedeihenden Cacteen von der Art Anhalonium, die von den Eingeborenen zur Berauschung verwendet werden, ist eine Anzahl basischer Stoffe isoliert worden, deren Konstitution noch nicht aufgeklärt ist. Nämlich Anhalin, Mezcalin, Anhalamin, Anhalonidin, Pellotin, Anhalonin und Lophophorin. Nachdem *Heffter* gezeigt hatte, daß das Mezcalin die von ihm vermutete Formel I nicht besitzt, kamen für diese Verbindung nach ihrer Zusammensetzung $C_{11}H_{17}O_3N$ noch die Formeln II und III in Betracht. Für das Anhalin, für das *Heffter* die Zusammensetzung $C_{10}H_{17}ON$ gefunden hatte, und das nach seinen Eigenschaften in naher Beziehung zum Mezcalin stehen mußte, konnte *E. Späth* mit großer Wahrscheinlichkeit nachweisen, daß es mit dem Hordenin (IV) identisch ist. Danach würde es allerdings die Zusammensetzung $C_{10}H_{15}ON$ und nicht $C_{10}H_{17}ON$ haben. Für das Mezcalin hat *Späth* durch Synthese die Richtigkeit der Formel III nachweisen können. Zur Sicherung dieses Befundes wurde auch die Verbindung II synthetisch hergestellt und ihre Verschiedenheit vom Mezcalin erwiesen. Betreffs der Konstitution der anderen aus Anhaloniumarten isolierten Alkaloide hält *Späth* folgende Konstitution für wahrscheinlich, obwohl deren Bruttoformeln von den von *Heffter* gefundenen Werten weit abweichen: Anhalamin (V oder VI), Anhalo-

[1]) *Cow*, Journ. of Pharmacol. and exp. Therapeutics. Vol. 5. p. 341.

[2]) *E. Späth*, Monatschr. f. Chem. 40. 129 (1919); Z. Bl. 1919. III. 434.

nidin (VII oder VIII) und Pellotin (IX oder X). Über Anhalonin und Lophophorin läßt sich noch nichts bestimmtes sagen.

$CH_2—NH—CH_3$

CH_3O OCH_3

OCH_3

I

CH^3

$CH—NH_2$

CH_3O OCH_3

OCH_3

II

$CH_2—CH_2—NH_2$

CH_3O OCH_3

OCH_3

III

$CH_2—CH_2—N(CH_3)_2$

OH

IV

Anhalamin

$CH_2—CH_2—NH_2$

CH_3O OCH_3

OH

V

oder

$CH_2—CH_2—NH_2$

HO OCH_3

OCH_3

VI

Anhalonidin

$CH_2—CH_2—NH—CH_3$

CH_3O OCH_3

OH

VII

oder

$CH_2—CH_2—NH—CH_3$

HO OCH_3

OCH_3

VIII

Pellotin

$CH_2—CH_2—N(CH_3)_2$

CH_3O OCH_3

OCH_3

IX

oder

$CH_2—CH_2—N(CH_3)_2$

HO OCH_3

OCH_3

X

Synthese des α-[3, 4, 5-Trimethoxyphenyl]-β-aminoäthans und die Identität desselben mit Mezcalin.

Zunächst wird aus Gallussäure durch Methylieren mit Dimethylsulfat und Natronlauge die Trimethylgallussäure dargestellt.

100 *g* Gallussäure werden in 300 cm^3 Wasser suspendiert und in einen Becher gegeben, in welchem sich eine mit frischem Wasser durchflossene Kühlschlange und ein Rührer befindet. Nun wird in kleinen Portionen eine Lösung von 90 *g* Ätznatron in 90 cm^3 Wasser und 285 cm^3 Dimethylsulfat eingetragen. Die in guter Bewegung gehaltene Lösung wird warm, indes kann eine allzu starke Erhitzung durch Regelung der Kühlung vermieden werden. Gegen Schluß der Einwirkung scheidet sich aus der braunen Lösung kristallisierter Trimethylgallussäuremethylester ab, der abgesaugt und mit Wasser gewaschen wird. Ausbeute 90 *g*. Das so erhaltene Produkt ist bereits ziemlich rein und für die Verseifung zur Trimethylgallussäure vollkommen brauchbar. Beim Destillieren geht er bei 185° und 16 *mm* als farblose, kristallinisch erstarrende Flüssigkeit über. Schmelzpunkt bei 82 bis 83°.

25 *g* trockene, bei 169° schmelzende Trimethylgallussäure werden in einem Anschützkolben, dessen gebogenes Ansatzrohr in der Mitte eine Kugel besitzt, mit 36 *g* Phosphorpentachlorid gemischt und unter Umschütteln gelinde erwärmt. Nachdem die Reaktion an einer Stelle begonnen hat, geht sie lebhaft unter Entwicklung von Chlorwasserstoff und Phosphoroxychlorid vonstatten und das Gemisch erhitzt sich unter Verflüssigung. Nun wird noch kurze Zeit auf 100° erwärmt und dann das Phosphoroxychlorid im Vakuum abgetrieben. Der Rückstand geht beim Fraktionnieren fast völlig bei 18 *mm* und 184—186° über. Das farblose, kristallinisch erstarrende Destillat wiegt 38 *g* und schmilzt bei 76—77°.

Die Überführung des Trimethylgallussäurechlorids in den Trimethylgallussäurealdehyd geschieht nach dem von *K. W. Rosenmund*[1]) veröffentlichten Verfahren. Dieser Forscher hat nämlich gezeigt, daß Säurechloride durch Einwirkung von Wasserstoff bei Anwesenheit von Palladium und anderen Katalysatoren in einem indifferenten Lösungsmittel von geeignetem Siedepunkt in guter Ausbeute in Aldehyde übergeführt werden können.

Der bei diesen Versuchen verwendete Wasserstoff wird aus Zink und reiner verdünnter Schwefelsäure entwickelt und durch Waschen mit Kaliumpermanganat, Kalilauge, Schwefelsäure und Phosphorpentoxyd gereinigt.

Die Bereitung des Palladium-Bariumsulfatkatalysators geschieht auf folgende Weise:

50 *g* Bariumchlorid werden in heißem Wasser gelöst und mit etwas überschüssiger verdünnter Schwefelsäure versetzt. Durch Dekan-

[1]) *K. W. Rosenmund,* Ber. d. Deutsch. Chem. Ges. Bd. **51**. S. 589 (1918).

tieren wird das ausgefallene Bariumsulfat gereinigt. Nun wird eine wässerige Lösung von Palladiumchlorid, die 1 *g* Palladium enthält, zum Bariumsulfat gegeben und in der von ***Rosenmund*** angeführten Apparatur [1]) mit Wasserstoff bei etwa 100° reduziert. Das so gewonnene Bariumsulfat-Palladiumgemisch wird abgesaugt, mit Wasser gewaschen und getrocknet.

Als geeignetes Lösungsmittel erwies sich Toluol. Im ganzen wurden 140 *g* Trimethylgallussäurechlorid in Portionen zu 20 *g* verarbeitet.

20 *g* des Säurechlorids werden mit 120 *cm*³ Toluol, das durch Kochen mit Natrium und Destillation gereinigt worden ist, und 8 *g* zweiprozentigem Bariumsulfat-Palladiumkatalysator gekocht und in einer Anordnung, wie sie bereits *K. W.* ***Rosenmund*** beschreibt, gereinigter und getrockneter Wasserstoff eingeleitet. Nach etwa 16 bis 24 Stunden ist am Ausbleiben der Salmiaknebel am Ende des Kühlers durch Ammoniak der Ablauf der Reaktion zu bemerken.

Die heiße Lösung wird filtriert und der Rückstand nochmals mit heißem Toluol nachgewaschen. Das Filtrat wird mit einer Lösung von 60 *g* Natriumbisulfit in 120 *cm*³ Wasser einige Zeit gut durchgeschüttelt. Die abgetrennte wässerige Lösung wird in einem Rundkolben filtriert und hierauf 120 *cm*³ konzentrierte Salzsäure hinzugegeben, wobei eine starke Trübung und ölige Abscheidung eintritt. Nun wird das Gemisch unter schwachem Erwärmen längere Zeit evakuiert, um den größten Teil des Schwefeldioxyds zu entfernen. Bald erstarrt das Öl zu einer kristallinischen Masse, die dann abgesaugt und mit Wasser gewaschen wird. Das Filtrat wird in einem Extraktionsapparat erschöpfend mit Äther ausgezogen. Die Ausbeute beträgt 12,9 *g* Aldehyd, für die verarbeiteten 140 *g* Säurechlorid etwa 90 *g*. Der Schmelzpunkt liegt bei 72—74° und kann durch Umlösen aus wenig wässerigem Äthylalkohol auf 78° gesteigert werden.

Nun wird Trimethylgallussäurealdehyd mit Nitromethan zum entsprechenden ω-Nitrostyrol kondensiert. 34,4 *g* Aldehyd und 13 *cm*³ Nitromethan werden in 60 *cm*³ heißem 95%igem Äthylalkohol gelöst und an der Wasserleitung gekühlt. Hierauf wird eine Lösung von 15 *g* reinem Ätzkali in einem Gemisch von 15 *cm*³ Wasser und 30 *cm*³ Methylalkohol in kleinen Portionen unter weiterer Kühlung eingetragen. Nach 10 Minuten wird in 400 *cm*³ 10%iger Salzsäure, in welcher Eisstückchen schwimmen, eingegossen und der abgeschiedene voluminöse gelbe Niederschlag abgesaugt. Er wiegt nach dem Trocknen 23,8 *g* und schmilzt bei 116—118°. Das salzsäurehaltige Filtrat, in welchem noch unveränderter Trimethylgallussäurealdehyd ist, wird ausgeäthert und der Destillationsrückstand von neuem mit Nitromethan kondensiert, wodurch weitere 9.8 *g* nicht ganz reines ω-Nitrostyrol erhalten werden. Die Gesamtausbeute ist demnach 33,6 *g*. Ein Teil dieser Ver-

[1]) *K. W. Rosenmund,* Ber. d. Deutschen Chem. Ges. Bd. 51. S. 589 (1918).

bindung wird aus heißem Äthylalkohol umgelöst und so schöne lange glänzende Nadeln von gelber Farbe erhalten. Der Schmelzpunkt liegt bei 120—121°.

Es liegt die Verbindung

$$C_6H_2(OCH_3)_3—CH = CH—NO_2$$

vor. Für die weitere Verarbeitung dieses Körpers zum entsprechenden Amin wird das von *Rosenmund* beschriebene und an anderen Beispielen studierte abgekürzte Reduktionsverfahren in Anwendung gebracht.

In ein Gemisch von 400 cm^3 Äthylalkohol und 200 cm^3 Eisessig, welches durch einen Rührer in ständiger Bewegung gehalten wird, werden abwechselnd gleiche Teile des ω-Nitrostyrols und Zinkstaub eingetragen, und zwar so, daß die auftretende Erwärmung sich nicht gar zu stark steigert. Nachdem je 66 *g* eingetragen sind, wird noch etwas Zinkstaub hinzugefügt und dann die noch heiße Lösung scharf abgesaugt und mehrmals mit heißem Äthylalkohol nachgewaschen. Das Filtrat wird mit Wasser verdünnt und erschöpfend mit Äther ausgeschüttelt.

Der nach dem Abdestillieren der ätherischen Lösungen verbleibende grünlichbraune Rückstand, der außer Essigsäure und Äthylalkohol noch die Verbindung

$$C_6H_2(OCH_3)_3—CH_2—CH = NOH$$

enthielt, wird mit Natriumamalgam zum Amin reduziert. Er wird in einen starkwandigen Becher gegeben, 150 cm^3 Äthylalkohol und 150 cm^3 Eisessig hinzugefügt, ein Rührer eingesetzt und allmählich 1,5 *kg* 4%iges Natriumamalgam in kleinen Portionen eingetragen. Durch Hinzufügen von Essigsäure wird die Lösung stets sauer gehalten, ferner wird gegen Ende der Einwirkung durch Eintragen von Wasser ausgeschiedenes Natriumacetat in Lösung gebracht. Die nun erhaltene braune Lösung wird viermal mit Äther gut ausgeschüttelt und dadurch braune Zersetzungsprodukte nichtbasischen Charakters und unverändertes Oxim aus der wässerigen Lösung entfernt. Die nun heller gewordene wässerige Lösung wird von Verunreinigungen abgesaugt und das Filtrat mit konzentrierter Kalilauge stark alkalisch gemacht. Das so abgeschiedene Öl wird mehrmals mit Äther ausgeschüttelt. Beim Abdestillieren der ätherischen Lösungen hinterbleibt ein nahezu farbloses dickes Öl. Es wird im Vakuum destilliert und siedet ohne Zersetzung bei 12 *mm* und 180—180,5°. Im Kolben hinterbleibt ein höher siedendes Harz, das nicht weiter untersucht wird. Beim nochmaligen Destillieren siedet die Base bei 180—180,5° und 12 *mm*. Die Ausbeute ist 14,5 *g*. Es ist eine vollkommen farblose, stark lichtbrechende dickölige Flüssigkeit von schwachem Amingeruch.

Die Base, welcher auf Grund der beschriebenen Synthese und der Analyse von Verbindungen die Konstitution III zukommt, ist identisch mit dem natürlichen Mezcalin. Dies konnte durch direkten Vergleich einer Reihe von Verbindungen aus beiden Basen festgestellt werden.

Ormosin und Ormosinin.

Die Früchte der in Venezuela einheimischen Leguminose Ormosia dasycarpa Jacks besitzen pharmakologisch wirksame Eigenschaften. So wurden sie in ihrer Heimat wegen hypnotischer Eigenschaften benutzt. *Rey* und *Rochefontaine*[1]) erkannten im Jahre 1881 die morphinartige Wirkung der Droge, und *Rey*[2]) erzielte mit ihr im Jahre 1883 gute therapeutische Erfolge bei Geisteskranken mit Schlaflosigkeit und Aufregungszuständen. Im Jahre 1888 isolierte *E. Merck*[3]) aus der Droge ein Alkaloid, das Ormosin genannt und in der Neuzeit von *Hess* und *Merck*[4]) näher untersucht wurde. *Harnack* untersuchte die Wirksamkeit des Alkaloides und bestätigte seine diesbezügliche Verwandtschaft mit dem Morphin.

Die nähere Untersuchung der Base hat gezeigt, daß sie ihrer Zusammensetzung nach sich nicht an die Opium-Alkaloide anlehnt. Sie steht vielmehr als sauerstofffrei mit der Formel $C_{20} H_{33} N_3$ zurzeit in der Reihe der Alkaloide einzig da.

Ormosin kristallisiert mit 3—4 Molekülen Kristallwasser. Über Schwefelsäure verliert es seinen Wassergehalt und verwandelt sich in eine farblose, klebrige Masse, die bei der Berührung mit Wasser wieder in die ursprünglichen Kristalle übergeht. Gegen Erwärmen ist das Alkaloid empfindlich, zumal in Berührung mit der Extraktionsflüssigkeit. Die durch längeres Erwärmen auf über 100° behandelten Kristalle verwandeln sich (zunächst unter Abgabe des Kristallwassers) in ein dickflüssiges, oft braungefärbtes Öl, das Kristallwasser nicht wieder aufzunehmen vermag.

Ormosin ist ungesättigt, die schwefelsaure Lösung reagiert momentan mit Kaliumpermanganat. Es gibt ein gut kristallisiertes Jodmethylat, das durch Anlagerung von zwei Molekülen Jodmethyl an ein Molekül Base entstanden ist. Außerdem sind in das Molekül noch zwei Methylgruppen eingetreten.

Gelegentlich der Ausarbeitung der Isolierung des Ormosins aus dem Samenmaterial isolierten *Hess* und *Merck* ein zweites, gut kristallisiertes Alkaloid. Es ist zum Unterschiede von Ormosin in Alkohol sehr schwer löslich, worauf seine Abtrennung vom Ormosin beruht. Es hat dieselbe Zusammensetzung wie das Ormosin. Die neue Base wird O r m o s i n i n genannt. Sie enthält kein Kristallwasser und unterscheidet sich hierin charakteristisch vom Ormosin. Es ist nicht möglich, Ormosinin, das bei 203—205° schmilzt, durch Behandeln mit Wasser in Ormosin überzuführen. Außer durch den hohen Schmelzpunkt unterscheidet sich Ormosinin vom Ormosin auch durch die normale Zusam-

---

[1]) *Rey* und *Rochefontaine,* Gazette médicale de Paris. p. 196 (1881).

[2]) *Rey,* Journ. de thérapeutique. p. 843 (1883).

[3]) Vergl. *E. Mercks* Wiss. Abhandl. aus den Gebieten der Pharmakotherapie, Pharmazie und verwandter Disziplinen. Nr. 22. S. 346.

[4]) *K. Heß* und *F. Merck,* Ber. d. Deutsch. Chem. Ges. Bd. 52. S. 1976 (1919).

mensetzung seines gut kristallisierten Jodmethylates, das auf ein Molekül Base ein Molekül Jodmethyl enthält.

Darstellung.

Die Samenkörner der Ormosia (rote Früchte, etwa von der Größe einer Haselnuß) werden in zermalmtem Zustand in Portionen von 5 *kg* mit 10 *l* 96%igem Alkohol vermischt und die Masse schnell auf 70—80° erwärmt. Unter öfterem Umrühren, ohne weiter zu erhitzen, wird der Ansatz sich selber überlassen. Nach dem Kolieren wird das Samenmaterial in gleicher Weise noch fünfmal mit je 10 *l* Alkohol behandelt. Die Farbe der Extraktionsflüssigkeit ist zunächst gelb, und wird bei jedem weiteren Auszug heller, bis zuletzt farblos. Die vereinigten Lösungen werden im Vakuum bei möglichst tiefer Temperatur bis zur Sirupkonsistenz eingedunstet.

Zur Abscheidung der pflanzlichen Fette und wasserunlöslichen Substanzen wird der dunkelbraun gefärbte, schmierige Rückstand mit zirka 2 *l* Wasser verrührt. Die Trennung der in Wasser löslichen von in Wasser unlöslichen Stoffen erfolgt bequem durch Filtrieren durch ein dickes Faltenfilter. Dabei läuft die hellbraun gefärbte Lösung vollkommen klar ab, sie zeigt schwach saure Reaktion. Um das an Pflanzensäure gebundene Alkaloidgemisch zu isolieren, wird die Lösung mit überschüssigem Ammoniak versetzt und dreimal mit der dreifachen Menge Äther ausgeschüttelt. Zur Entfernung ätherlöslicher saurer Bestandteile werden die vereinigten Ätherlösungen mit pulverisierter, kalzinierter Soda geschüttelt. Dann wird der Äther bei möglichst tiefer Temperatur bis auf ungefähr 10% der ursprünglichen Lösung abgedunstet. Bei weiterem freiwilligen Verdunsten scheidet sich aus dem Rückstand weiße, kristallinische Substanz ab. Nach zweitägigem Stehen werden die Kristalle mit einer Mischung von gleichen Teilen von Äther und Petroläther behandelt, wodurch die noch vorhandenen pflanzlichen Fette und vor allem wesentliche Anteile amorpher Basen abgetrennt werden. Nach dem Verdunsten des Lösungsmittels scheiden sich diese amorphen Basen als dicker Sirup ab.

Der kristallinische Anteil wird mit absolutem Alkohol aufgenommen. Dabei bleibt ein unlöslicher Anteil zurück. Der unlösliche Anteil ist das Ormosinin. Die alkoholische Lösung enthält in der Hauptsache Ormosin mit nur sehr geringen Anteilen von Ormosinin. Durch Zufügen von soviel Wasser zu der konzentrierten alkoholischen Lösung, daß bei gelinder Erwärmung eine bleibende Trübung noch vermieden wird, scheidet sich das Ormosin beim langsamen Erkalten der Lösung in Form einer dichten Kristallmasse ab, wobei es sich empfiehlt, mit einigen Kriställchen der Base zu impfen. Nach mehrstündigem Stehen wird abgesaugt und mit 50%igem Alkohol gewaschen. Die nunmehr reinen, schneeweißen, glänzenden Ormosin-Kristalle werden an der Luft ohne Wärmezufuhr getrocknet.

Um das Alkaloid in großen Kristallen zu erhalten, wird es in warmem Äther gelöst. Dabei empfiehlt es sich mitunter, zur völligen Klärung noch mit etwas Tierkohle zu schütteln. Nach dem Abfiltrieren in eine weithalsige Flasche scheidet sich die Base bei der freiwilligen teilweisen Verdunstung des Äthers innerhalb 12 Stunden in langen, prismatischen Nadeln ab. Die Mutterlauge liefert nach teilweisem weiteren Eindunsten eine zweite Kristallisation. Die Ausbeute an reinem Ormosin beträgt 0,15%, bezogen auf trockenes Samenmaterial. Die Ausbeute an Ormosinin beträgt 0,023%.

Ormosin. Es ist in Alkohol und Chloroform spielend löslich, in Äther löst es sich weniger leicht, in Wasser ist es unlöslich. Es schmilzt bei 85—87° (etwas trübe Schmelze). Die Trübung rührt von Wassertröpfchen des Kristallwassers her. Über 100° entweichen diese und die Schmelze wird klar. Das Ormosin kristallisiert mit 3—4 Molekülen Kristallwasser, die es über Schwefelsäure im evakuierten Exsikkator verliert. Dabei verschwindet die Kristallform, und der Körper wird zu einer farblosen, zähen Masse, die an den Wänden des Gefäßes fest anhaftet. Ormosin-jodmethylat. Nach dem Trocknen im Exsikkator über Natronkalk schmilzt die Substanz bei 245—250° unter langsamem Schäumen und Aufquellen. Ormosin-pikrat. 1,1 *g* Ormosin werden in wenig kaltem absolutem Alkohol gelöst und zu der kalt gesättigten Auflösung von 2,3 *g* Pikrinsäure in Alkohol gegeben. Sofort scheidet sich das schwerlösliche Pikrat in kleinkristallinischem Zustande ab. Schmelzpunkt 178° unter langsam vorhergehendem Sintern, Weichwerden und Aufschäumen.

Ormosinin. Das Ormosinin ist das oben erwähnte, in Alkohol nahezu unlösliche Präparat. Wegen seiner Unlöslichkeit in Alkohol läßt es sich von dem leicht löslichen Ormosin abtrennen. Die Kristalle erscheinen unter dem Mikroskop in gut ausgebildeten Würfeln und kurzen Prismen, Schmelzpunkt 203—205°. In Chloroform ist das Alkaloid spielend löslich, in Äther löst es sich schwer, nahezu unlöslich ist es in Alkohol und Wasser. Ormosinin-jodmethylat. Schmelzpunkt 245° (langsame Blasenentwicklung). Das Jodmethylat hat die Zusammensetzung $C_{21}H_{36}N_3J$, es ist also aus einem Molekül Base und einem Molekül Jodmethyl gebildet. Ormosinin-pikrat. 0,5 *g* Base werden in 5 *cm*³ Wasser mit Salzsäure eben angesäuert und zu der Auflösung die kalt gesättigte Lösung von 0,73 *g* Pikrinsäure in Wasser gegeben. Sofort entsteht ein dicker Kristallbrei des Pikrates.

Nachträge.

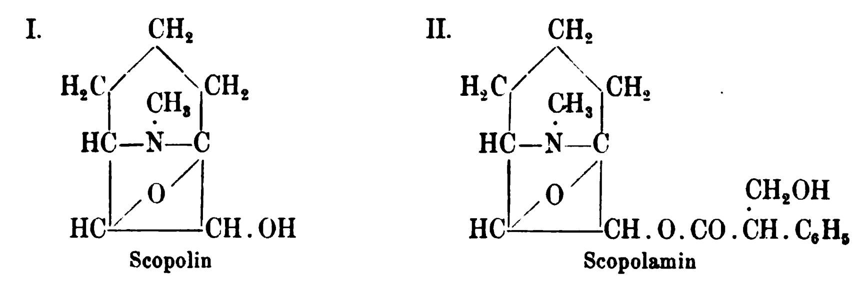
Zu S. 200.

Scopolamin.

K. Hess hat das Hydro-scopolin durch Jodwasserstoffsäure und Jodphosphonium in das Tropan übergeführt [1]) und dadurch den

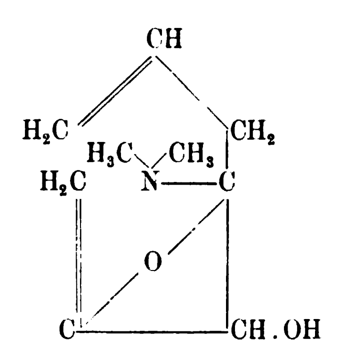
[1]) *K. Heß*, Ber. d. Deutsch. Chem. Ges. Bd. **51**. S. 1008 (1918).

Anschluß des Scopolamins an die Alkaloide der Tropanreihe sichergestellt. In jüngster Zeit ist es ihm gelungen, die Spaltung des Scopolins durch den *Hofmann*schen Abbau durchzuführen und so die Konstitution des Scopolins gemäß Formel I klarzulegen.[1]) Demzufolge ergibt sich für das Scopolamin die Formel II



Scopolin Scopolamin

Spaltung des Scopolins durch den Hofmannschen Abbau. Pseudo-des-methylscopolin.



15 *g* Scopolin in 30 *g* Jodmethyl und 50 cm^3 Alkohol gelöst, ergeben nach etwa $^1/_2$—1 Stunde unter Erwärmung die nahezu quantitative Abscheidung des schwerlöslichen Jodmethylates, das, abgenutscht und mit etwas kaltem Alkohol gewaschen, sofort rein ist. Ausbeute 27 *g*, schmilzt noch nicht bei 250°.

26 *g* Scopolin-jodmethylat werden in 150 cm^3 Wasser bei 0° mit nur geringem Überschuß von frisch gefälltem Silberoxyd digeriert. Es ist erforderlich, daß man sich durch eine Probe von der Beendigung der Umsetzung unterrichtet, wobei es zweckmäßig ist, daß die Reaktionslösung eher noch etwas jodhaltig sein darf, als daß durch Anwendung eines zu großen Überschusses von Silberoxyd eine Oxydation durch das Silberoxyd beginnt, was an der Abscheidung kolloidalen Silbers erkannt wird. Ist dieser Punkt erreicht, so ist sofort an der Saugpumpe abzunutschen und der Jodsilber-Niederschlag bis zum Verschwinden der

[1]) *K. Heß*, Ber. d. Deutsch. Chem. Ges. Bd. 52. S. 1947 (1919).

alkalischen Reaktion sorgfältig mit Wasser auszuwaschen. Das Filtrat wird im Vakuum von 15 *mm* bei 50° Wasserbad-Temperatur bis zum dickflüssigen Sirup eingedunstet. Nach längerem Stehen erstarrt die quaternäre Ammoniumbase fast vollständig zu großen Kristallkugeln strahlig angeordneter Nadeln. Man löst den Kristallkuchen mit Äthylalkohol und spült ihn in einen für die Vakuum-Destillation bestimmten geräumigen *Claisen*-Kolben über. Nach dem Verjagen des Alkohols, wobei durch diese Arbeitsweise das lästige Schäumen des Alkohols vermieden bleibt, wird bei 12 *mm* (oder noch besser bei 2—5 *mm*) destilliert. Bei der Ölbad-Temperatur von 155—160° setzt die Spaltung ein; ein ziemlich schwerflüssiges Öl von nahezu konstantem Siedepunkt destilliert über. Das Destillat wird in Äther aufgenommen, mit Pottasche getrocknet und nochmals destilliert. Siedepunkt 118—121° (Ölbad 140—150°) bei 9 *mm* Druck. Ausbeute aus 15 *g* Scopolin 13,4 *g* reines Reaktionsprodukt.

α-Pseudo-des-methylscopolin. Das Öl besteht aus der Mischung von zwei isomeren Körpern. Beim Stehen bei Zimmertemperatur und noch schneller bei Eiskühlung tritt teilweise Kristallisation ein. Durch Aufnahme mit Petroläther und Einstellen in Eis vermehrt sich die Kristallabscheidung. Ausbeute nach dem Abnutschen und Waschen mit einer eiskalten Mischung von Äther und Petroläther an weißen Kristallen 8,8 *g*, das ist nahezu die Hälfte des Öles. Aus warmem Petroläther erscheint die Substanz in gut ausgebildeten, an den Enden zugespitzten Prismen. Die Base löst sich in Wasser, mischt sich jedoch nicht in allen Verhältnissen. Sie löst sich leicht in Alkohol und Äther. Das Pikrat schmilzt bei 152—153°, das Jodmethylat bei 248°.

β-Pseudo-des-methylscopolin. Das in der Petrolätherlösung hinterbleibende Öl wird nochmals im Vakuum destilliert. Siedepunkt 135—140° (Ölbad 155—170°) bei 15—16 *mm*. Ausbeute 5,6 *g* aus 13,4 *g* der öligen Mischung. Die Base mischt sich unter Erwärmen mit Wasser, sie löst sich leicht in Alkohol, Äther und Benzol. Das Pikrat schmilzt bei 205° unter Zersetzung.

Hofmannscher Abbau der Pseudo-des-methylscopolinbasen.
O-Methyl-iso-pseudo-des-methylscopolin.

```
CH
H2C          CH2
   H3C  CH3
H2C    N——C
               O
H3CO.C————CH
```

Das aus 13,5 *g* der Mischung der beiden vorstehenden Basen hergestellte Jodmethylat wird bei Eiskühlung mit Silberoxyd entjodet. Sofort nach der Reaktion wird vom Silberschlamm abgenutscht und bis zum Verschwinden der alkalischen Reaktion ausgewaschen. Auch hier wird die klare, nahezu farblose Lösung im Vakuum bis zum Sirup eingedunstet und mit Alkohol in den für die Destillation bestimmten Kolben übergespült. Bei zirka 180—190° Ölbad-Temperatur setzt die Spaltung ein. Das aus einem sirupösen Öl bestehende Destillat zeigt neben Geruch nach Trimethylamin einen charakteristischen, fruchtätherartigen Geruch. Im Destillierkolben bleiben nicht unwesentliche Bestandteile eines verkohlten Rückstandes zurück. Das Destillat wird mit verdünnter Salzsäure angesäuert und ihm mit Äther ein ungesättigter, sauerstoffhaltiger Kohlenwasserstoff entzogen. Nach dem Trocknen der ätherischen Lösung mit Pottasche und vorsichtigem Abdunsten des Äthers hinterbleibt ein charakteristisch riechendes, stark lichtbrechendes, leicht flüchtiges Öl vom Siedepunkt 88—92° (Ölbad 110—120°) bei 11 *mm* Druck. Die Ausbeute ist gering und beträgt zirka 1 *g*. In dem Öl liegt das normale stickstofffreie Abbauprodukt $C_7H_8O_2$ vor, das noch nicht näher untersucht ist. Die nach dem Ausschütteln des stickstofffreien Reaktionsproduktes mit Äther abgetrennte saure Lösung wird mit Alkali versetzt und mit Äther das basische Öl gesammelt. Siedepunkt 125—128° (Ölbad 154—160°) bei 10—11 *mm* Druck. Ausbeute zirka 7 *g* reine Substanz. Die Base hat die Zusammensetzung eines dem des-Methylscopolin höheren Homologen, und zwar ist eine Methylgruppe an einen Sauerstoff gebunden. Das erhaltene Präparat ist die Mischung aus α- und β-Form, die auch im reinen Zustande erhalten werden können.

Zu S. 447.

Morphin.

Die relative Festigkeit des Stickstoff-Ringes im Morphin.[1])

Die durch die bisherigen Untersuchungen zutage geförderte Gesetzmäßigkeit in dem Verhalten stickstoffhaltiger Ringe bei den zwei quantitativ meßbaren Aufspaltungsreaktionen (der *Hofmann*schen und der *Braun*schen) weist eine einzige Unebenheit auf: während sechs von den sieben bekannteren, bis jetzt durchforschten Ringsystemen, nämlich Pyrrolidin, Piperidin, Morpholin, Dihydroiso-indol, Tetrahydro-isochinolin und Tetrahydro-chinolin, dieselbe Reihenfolge des zunehmenden Widerstandes bei einer Spaltung nach beiden Methoden aufweisen,

[1]) *J. v. Braun*, Ber. d. Deutsch. Chem. Ges. Bd. **52**. S. 1999 (1919).

[2]) Vgl. Ber. d. Deutsch. Chem. Ges. Bd. **42**. S. 2219 (1909); Bd. **44**. S. 1252 (1911); Bd. **49**. S. 2624, 2629 (1916); Bd. **51**. S. 96, 255 (1918).

nimmt das siebente, das Dihydro-indol, eine Sonderstellung ein. Aus diesem Grunde schien die Untersuchung anderer Ringsysteme erwünscht.

Gegenüber dem Bromcyan erweist sich nun der Stickstoffring des Morphin-Moleküls als überraschend resistent: er wird weniger leicht als die sämtlichen sieben, oben angeführten Basen aufgespalten. Daß damit seine Widerstandskraft gegenüber der *Hofmann*schen Aufspaltung nicht ganz konform sein würde, konnte man mit einiger Wahrscheinlichkeit von vornherein daraus schließen, daß das Kodein-jodmethylat schon durch verdünntes Alkali sehr schnell in α-Methylmorphinmethin umgewandelt wird. Trotzdem war es doch überraschend, wie gering sich in Wirklichkeit diese Widerstandskraft erwies. Die Untersuchung wurde mit dem Norkodeinium-piperidinium-jodid (I) begonnen, das unter richtig gewählten Bedingungen leicht aus Norkodein und α, ε-Dijod-pentan synthetisiert werden kann

$$2\,C_{16}H_{14}O\begin{cases}NH\\OCH_3\\OH\end{cases} + J.[CH_2]_5.J = C_{16}H_{14}O\begin{cases}NH\\COH_3.HJ\\OH\end{cases}$$

$$+ C_{16}H_{14}O\begin{cases}N\begin{cases}CH_2.CH_2\\CH_2.CH_2\end{cases}CH_2\ \ J\\OCH_3\\OH\end{cases} \qquad (I.)$$

und bei dem sich herausstellte, daß es durch Alkali in eine Base übergeht, die nicht dem Kodein-, sondern dem Methyl-morphimethin-Typus angehört, somit durch Zerreißen des N-Ringes in der Morphin- und nicht in der Piperidin-Hälfte entsteht. Es wurde dann aus Norkodein und o-Xylylenbromid, $C_6H_4(CH_2.Br)_2$, das Norkodeinium-dihydroisoindolium-bromid (II)

$$C_{16}H_{14}O\begin{cases}N\begin{cases}-CH_2\\-CH_2\end{cases}C_6H_4\ \ Br\\OCH_3\\OH\end{cases} \quad (II.) \qquad C_{16}H_{14}O\begin{cases}N\begin{cases}CH_2.CH_2\\CH_2.CH_2\end{cases}O\ \ J\\OCH_3\\OH\end{cases} \quad (III.)$$

gewonnen und auch hier wiederum das Auseinandergehen der Morphinhälfte unter dem Einfluß von Alkali konstatiert. Schließlich wurde mit Hilfe von β, β'-Dijodäther, $O(CH_2.CH_2.J)_2$, das Norkodeinium-morpholiniumjodid (III) bereitet und selbst hier noch das Intaktbleiben der Morpholinhälfte beim Erwärmen mit Alkali bewiesen.

Der Stickstoffring des Morphins gesellt sich also in bezug auf seine sehr geringe Widerstandskraft bei der *Hofmann*schen Spaltung zu dem Tetrahydro-isochinolin. Man kann sagen, daß der stickstoffhaltige Morphinring dem Bromcyan gegenüber der allerwiderstandsfähigste, beim *Hofmann*schen Abbau der mit am wenigsten resistente ist, daß er sich also diametral entgegengesetzt dem Dihydro-indol verhält.

Daß die aus den drei oben erwähnten Verbindungen entstehenden Aufspaltungsprodukte (V) (VI) (VII), dem Typus des Methylmorphimethins (IV) angehören und nicht den intakten Morphinring aufweisen (VIII) (IX)) (X), konnte durch

$$C_{14}H_9O\begin{cases}OCH_3\\OH\\CH_2.CH_2.N(CH_3)_2\end{cases} \quad \text{(IV.)}$$

$$C_{14}H_9O\begin{cases}OCH_3\\OH\\CH_2.CH_2.N\begin{cases}CH_2.CH_2\\CH_2.CH_2\end{cases}CH_2\end{cases} \quad \text{(V.)}$$

$$C_{14}H_9O\begin{cases}OCH_3\\OH\\CH_2.CH_2.N\begin{cases}CH_2-\\CH_2-\end{cases}\bigcirc\end{cases} \quad \text{(VI.)}$$

$$C_{14}H_9O\begin{cases}OCH_3\\OH\\CH_2.CH_2.N\begin{cases}CH_2.CH_2\\CH_2.CH_2\end{cases}O\end{cases} \quad \text{(VII.)}$$

$$C_{16}H_{14}O\begin{cases}N.[CH_2]_3.CH:CH_2\\OCH_3\\OH\end{cases} \quad \text{(VIII.)}$$

$$C_{16}H_{14}O\begin{cases}N.CH_2.C_6H_4.CH_2.OH\\OCH_3\\OH\end{cases} \quad \text{(IX.)}$$

$$C_{16}H_{14}O\begin{cases}N.[CH_2]_2.O.CH:CH_2\\OCH_3\\OH\end{cases} \quad \text{(X.)}$$

Übertragung der Morphol-Spaltung des Methylmorphimethins nur wenig scharf bewiesen werden, da das Kochen mit Essigsäureanhydrid hier in recht unerquicklicher Weise verläuft. Sehr bequem ließ sich aber der Beweis mit Hilfe von Bromcyan führen: Läßt man Bromcyan auf

die, nebenbei bemerkt, sehr gut kristallisierenden Acetylderivate der Aufspaltungsprodukte einwirken, so wird keine Spur des leicht zu isolierenden bromfreien Cyan-acetyl-norkodeins (XI) gebildet, das restlos aus (VIII) (IX) und (X) entstehen mußte, sondern es werden bromhaltige Einlagerungsprodukte des Bromcyan in den Piperidin-, Dihydro-isoindol- und Morpholin-Ring von (V) (VI) und (VII) gebildet, von denen namentlich die Verbindungen (XII) und (XIII) aus (V) und (VI) sich durch leichte

$$C_{16}H_{14}O\begin{cases} N.CN \\ OCH_3 \\ O.COCH_3 \end{cases} \quad (XI.) \qquad C_{14}H_9O\begin{cases} OCH_3 \\ O.COCH_3 \\ CH_2.CH_2.N\begin{cases} CN \\ [CH_2]_5 \end{cases}.Br \end{cases} \quad (XII.)$$

$$C_{14}H_9O\begin{cases} OCH_3 \\ O.COCH_3 \\ CH_2.CH_2.N\begin{cases} CN \\ CH_2.C_6H_4.CH_2.Br \end{cases} \end{cases} \quad (XIII.)$$

$$C_1H_9\,O\begin{cases} OH_3 \\ OH \\ CH_2.CH_2.N(C_3H_5)_2 \end{cases} \quad (XIV.)$$

Isolierbarkeit und gute Kristallisation auszeichnen und dank der Gegenwart des endständigen Broms im Molekül den Ausgangspunkt für mannigfache weitere Umsetzungen abgeben dürften.

Eine sehr willkommene Bestätigung und Ergänzung der chemischen Beweisführung bildete in Bezug auf die Konstitution von (V) (VI) und (VII) auch die Untersuchung ihres physiologischen Verhaltens. Bei (V) und (VI) trat überhaupt keine, bei (VII) nur eine ganz schwache, an das Kodein erinnernde Wirkung zutage, während alle N-Homologen des Kodeins nach früheren Feststellungen *Pohls* [1]) pharmakologisch unverkennbar dem Kodein-Typus entsprechen. Bemerkenswert ist, daß der Verbindung (VI) anästhetische Wirkung zukommt, was vielleicht mit der Gegenwart des pharmakologisch kaum bis jetzt erforschten Dihydro-isoindol-Komplexes zusammenhängt.

Die Nomenklatur der neuen Verbindungen (V), (VI), (VII), (XII) und (XIII) bietet gewisse Schwierigkeiten. Mit Rücksicht darauf, daß

[1]) Man vergl. Ber. d. Deutsch. Chem. Ges. Bd. 49. S. 977 (1916).

sich für (IV) bereits der Name Methyl-morphimethin eingebürgert hat, schlägt *Braun* an diesen Namen anknüpfend, für den Rest

$$C_{14}H_9O \begin{cases} OCH_3 \\ OH \\ CH_2.CH_2 \end{cases}$$

die Bezeichnung „Methylmorphimethyl" vor. Dann ergeben sich für die neu dargestellten Produkte die Bezeichnungen: Methylmorphimethyl-piperidin (V), Methylmorphimethyl-dihydroisoindol (VI), ω-Brom-xylyl-cyanacetyl-methylmorphimethylamid (XIII) usw. Methyl-morphimethin erscheint dann einfach als Abkürzung für Methylmorphimeth[yldimethylam]in.

Norkodeinium piperidinium-jodid (I).

Die Umsetzung von Norkodein[1]) (2 Mol.) und α, ε-Dijodpentan (1 Mol.) kann in alkoholischer oder besser in Chloroformlösung durchgeführt werden. Wenn man nur wenig mehr Chloroform anwendet, als zum Lösen des Norkodeins in der Wärme erforderlich ist, so beginnt beim Kochen auf dem Wasserbade sehr bald die Abscheidung einer weißen, fein kristallinischen Masse; man erwärmt, um die Reaktion ganz zu Ende zu führen, etwa 4 Stunden lang, vervollständigt die Fällung durch Zusatz von Äther und kann aus dem Gemenge von jodwasserstoffsaurem Norkodein und quartärem Jodid das letztere, das sich in Alkohol viel weniger leicht löst, durch zweimalige Behandlung der Gesamtfällung mit kochendem Alkohol sehr schnell rein fassen. Besser wird die Ausbeute, wenn man die Fällung fein verreibt, in einen Schütteltrichter bringt, mit Chloroform und kalter Natronlauge übergießt und tüchtig durchschüttelt: während das aus dem Jodhydrat in Freiheit gesetzte Norkodein vom Chloroform aufgenommen wird, bleibt fast das gesamte quartäre Jodid zwischen der Chloroform- und der wässerig alkalischen Schicht suspendiert und nur ein sehr geringer Bruchteil geht in Lösung. Man saugt scharf ab, wäscht mit kleinen Portionen kalten Wassers bis zum Verschwinden der alkalischen Reaktion, zum Schluß mit Alkohol und erhält so das Präparat sofort rein in einer 75—80% betragenden Ausbeute. Aus dem Chloroform kann fast die Hälfte des angewandten Norkodeins zurückgewonnen werden.

---

[1]) Ber. d. Deustch. Chem. Ges. Bd. 49. S. 877 (1916).

Methylmorphimethyl-piperidin (V).

Beim Übergießen von Norkodeinium-piperidinium-jodid (1 Teil) in zirka 3%iger heißer, wässeriger Lösung mit zirka 2 Teilen 25%iger Natronlauge bleibt die Flüssigkeit einige Augenblicke klar. Dann trübt sie sich plötzlich und scheidet nach kurzer Zeit die in der Überschrift genannte Verbindung als dunkles Öl ab, das in Berührung mit der wässerigen Flüssigkeit auch bei mehrtägigem Stehen nicht erstarrt. Erst wenn man sie in Äther, der sie leicht löst, aufnimmt, den Äther abdestilliert und den Rückstand unter Kühlung stehen läßt, beginnt das Öl nach kurzer Zeit zu erstarren und verwandelt sich ziemlich schnell in eine dunkle Kristallmasse. Nach dem Abpressen auf Ton löst man in Äther, schüttelt die rötlich gefärbte Lösung einige Zeit mit Blutkohle, filtriert und läßt den Äther langsam verdunsten: man erhält so die Base in Form schöner, dicker Säulen, die bei 93—94° schmelzen und sich in allen Lösungsmitteln leicht lösen.

Im Gegensatz zum Kodein ist das Methylmorphimethyl-piperidin ohne Spur von Wirkung auf die Respirationsfrequenz, bekanntlich das feinste Reagens, ob ein Körper noch Morphin- oder Kodeincharakter besitzt.

Norkodeinium-dihydroisoindolium-bromid (II).

kann aus Norkodein und o-Xylylenbromid genau entsprechend der Pipiperidiniumverbindung gewonnen werden, nur muß wegen seiner größeren Wasserlöslichkeit die beim Durchschütteln mit Chloroform und verdünnter Natronlauge resultierende alkalisch-wässerige Schicht mit verarbeitet werden. Man säuert sie mit Bromwasserstoffsäure schwach an, erwärmt auf dem Wasserbade, löst das ursprünglich zwischen Chloroform und Lauge suspendierte, abgesaugte Bromid darin auf, filtriert wenn nötig und dampft bis zur beginnenden Kristallisation ein: bei langsamem Erkalten scheidet sich das quartäre Bromid in prachtvollen, langen Nadeln, in einer Ausbeute von über 90% ab.

Methylmorphimethyl-dihydroisoindol (VI).

Die Spaltung des Bromids mit Alkali findet mit derselben Leichtigkeit wie beim Piperidin-Derivat statt, führt aber zu einem beim Erkalten leicht und vollständig erstarrenden Öl. Zur Reinigung löst man es, da es von organischen Lösungsmitteln zu leicht aufgenommen wird, um umkristallisiert werden zu können, in verdünnter Säure und fällt die braun-violett gefärbte Lösung fraktioniert mit Alkali: Die ersten Teile scheiden sich stark gefärbt ab, bei weiterem Alkalizusatz gelingt es, die Hauptmenge in Form schneeweißer Flocken auszufüllen, die nach dem Trocknen auf Ton sich als rein erweisen.

Das Methylmorphimethyl-dihydroisoindol schmilzt nicht ganz scharf (um 110°) und liefert sehr wenig kristallisationsfreudige Salze. Das Kristallisationsvermögen steigt ganz bedeutend, wenn das Hydroxyl acetyliert wird. Die in der üblichen Weise hergestellte Acetylverbindung kristallisiert aus Alkohol unter Zusatz von wenig Wasser in schönen, glänzenden Blättchen vom Schmelzpunkt 146° und kann bequem aus dem rohen Methylmorphimethyl-dihydro-isoindol dargestellt werden.

Im Gegensatz zum Kodein ruft das Methylmorphimethyl-dihydroisoindol Blutdrucksenkung hervor, daneben zeigt es deutlich anästhetische Wirkung.

Sachregister.

(Die Ziffern bedeuten die Seitenzahlen.)

D.

E.

F.

G.

H.

N.

O.

R.

S.

T.

V.

Druck von Gottlieb Gistel & Cie., Wien.

Lfg. 30 (Abt. I, Teil 1): **Hirsch,** Prüfung der Lösungen und Reagentien. — **Eichwald,** Optisch-aktive Kohlenstoffverbindungen. — **Schmidt,** Tautomerie und Desmotropie . . M 60.—
Lfg. 31 (Abt. I, Teil 3): **Lockemann,** Aschenanalyse . . . . M 36.—
Lfg. 32 (Abt. IV, Teil 7): **Autenrieth,** Nachweis u. Bestimmung der Gifte auf chemischem Wege M 78.—
Lfg. 33 (Abt. V, Teil 3): **Rhumbler,** Nachahmung von Lebensvorgängen durch physikalische Konstellationen . . . . M 42.—
Lfg. 34 (Abt. IX, Teil 1): **Przibram,** Methoden der Experimentalzoologie . . . . . . M 18.—
Lfg. 35 (Abt. X): **Abel,** Methoden der paläobiologischen Forschung . . . . M 36.—
Lfg. 36 (Abt. XI, Teil 1): **Körnicke,** Mikroskopische Technik . . . . M 15.—
Lfg. 37 (Abt. I, Teil 1): **Bauer,** Nachweis ungesättigter Verbindungen . . . . M 15.—
Lfg. 38 (Abt. I, Teil 3, Schlußheft): **Arndt,** Die wichtigsten elektrochemischen Methoden. — **Hamburger,** Quantitative Bestimmung von Niederschlägen auf mikrovolumetrischem Wege. — **Lieb,** Mikroelektrolytische Bestimmung des Kupfers. — **Scheel,** Das Arbeiten mit der Makrowage. — **Abderhalden,** Das Arbeiten mit der Gewichtszu- und -abnahmen automatisch registrierenden Wage. — **Embden,** Eine gravimetrische Bestimmungsmethode für kleine Phosphorsäuremengen. — Nachtrag zu **Herzig,** Über Methoxyl- und Methylimidbestimmung. — Inhaltsübersicht und Register zu Teil 3 . . . . M 15.—
Lfg. 39 (Abt. I, Teil 8): **Schumm,** Nachweis und Bestimmung von Porphyrin. Bildung und Merkmale des Hämatins. — **Osborne-Strauss,** Darstellung der Proteine der Pflanzenwelt. — **Schulz,** Darstellung von kristallisiertem Eiweiß. — **Samuely-Strauss,** Eigentliche Proteine. — **Strauss,** Proteinoide . . . . M 42.—
Lfg. 40 (Abt. II, Teil 1): **Geitel,** Photoelektrische Meßmethoden. — **Schmehlik,** Stereoskopische Arbeitsmethoden. — Projektionsmethoden. — **Kauffmann,** Fluoreszenzerscheinungen M 33.—
Lfg. 41 (Abt. V, Teil 6): v. **Hess,** Methoden zur Untersuchung des Licht- und Farbensinnes sowie des Pupillenspieles . . . . M 39.—

Ferner erschienen soeben:

Lfg. 42 (Abt. I, Teil 10): **Freudenberg,** Gerbstoffe. — **Sieburg,** Saponine . . . . . M 33.—
Lfg. 43 (Abt. IV, Teil 3): **Untersuchungen des Blutes und der Lymphe: Lampe,** Technik der Blutentnahme. — **Müller,** Blutkörperchenzählung und Bestimmung des Blutfarbstoffgehaltes. — Bestimmung des spezifischen Gewichtes. — Bestimmung der Blutmenge. — **Schumm,** Spektrographische Methoden. — **Heubner,** Anwendung photographischer Methoden. — **Morawitz,** Blutgerinnung . . . . M 60.—
Lfg. 44 (Abt. V, Teil 4): **Klemensiewicz,** Verfahren und Einrichtungen zur Beobachtung des Blutstromes an Kaltblütern. — **Weiss,** Mikroskopische Beobachtung und mikrophotographische Darstellung der Kapillaren. — **Müller,** Umlaufszeit des Blutes . . M 30.—
Lfg. 45 (Abt. V, Teil 7): **Budde,** Mathematisches zur Phonetik . . . . M 15.—
Lfg. 46 (Abt. VI, Teil C): **Danzel,** Entwicklungspsychologie . . . . M 15.—
Lfg. 47 (Abt. VIII): **Herxheimer,** Histologische Technik . . . . M 75.—
Lfg. 48 (Abt. X): **Eckardt,** Paläoklimatologie . . . . M 21.—
Lfg. 49 (Abt. VI, Teil D): **Vergleichende Tierpsychologie: Szymanski,** Vergleichende Psychologie. — **Köhler,** Psychologische Forschungen an Affen . . . . . . M 27.—
Lfg. 50 (Abt. XI, Teil 2): **Ruhland,** Vitalfärbung bei Pflanzen. — **Mitscherlich,** Versuche in Vegetationsgefäßen und auf Versuchsfeldern. — **Heinricher,** Aufzucht und Kultur der parasitischen Samenpflanzen. — **Karsten,** Gewächshauskulturen. — Phytoplankton. — **Pringsheim,** Algenkultur. — Pilzkultur . . . . M 57.—
Lfg. 51 (Abt. XI, Teil 1): **Diels,** Phytographie und Systematik der Pflanzen . . . . . M 27.—

Demnächst erscheinen:

ieferung aus Abt. I, Teil 6: **Fraenkel,** Lipoide. — **Winterstein,** Phosphatide aus Pflanzen. — **Thierfelder,** Cerebroside. — **Windaus,** Abbau und Aufbau der Sterine. — **Hammarsten,** Darstellung der Gallensäuren. — **Borsche,** Abbau und Aufbau der Gallensäure. — **Eichwald,** Synthese der Fette.
ieferung aus Abt. I, Teil 7: **Abderhalden,** Monoaminosäuren. — **Weil,** Nachweis der Monoaminosäuren. — **van Slyke,** Analyse von Eiweißkörpern. — **Winterstein,** Isolierung von Aminosäuren. — **Fodor,** Nachweis, Bestimmung und Synthese der Monoaminosäuren. — **Ehrlich,** Spaltung von Aminosäuren. — **Steudel,** Histidin, Lysin und Arginin. — Hexonbasen. — **Zimmermann,** Karbaminosäuren. — **Jessen-Hansen,** Formoltitration.
ieferung aus Abt. I, Teil 8: **Steudel,** Histone und Protamine. — **Pohl,** Das Arbeiten mit Organeiweiß. — **Jessen-Hansen,** Die Darstellung und Untersuchung eines wohldefinierten Eiweißstoffes. — **Strauss,** Umwandlungsprodukte der Proteine. — **Strauss-Rona,** Enteiweißung von Flüssigkeiten. — **Samuely-Strauss,** Tierische Pigmente und Farbstoffe. — Inhaltsübersicht und Register zu Teil 8.
ieferung aus Abt. III, Teil B: **Lottermoser,** Methoden zur Bestimmung kolloider Lösungen.
ieferung aus Abt. IV, Teil 9: **Loewy,** Stickstoffwechsel des Menschen. — Wasserstoffwechsel des Menschen.
ieferung aus Abt. V, Teil 5: **Dittler,** Untersuchung der elastischen Eigenschaften. — **Jensen,** Mechanische, thermische Reizung von Muskeln und Nerven. — **Tschermak,** Bioelektr. Ströme.
ieferung aus Abt. V, Teil 6: **Vogt,** Untersuchungen des Auges im rotfreien Licht. — **Basler,** Prüfung der übrigen Funktionen der Netzhaut. — **Struycken,** Nystagismus.
ieferung aus Abt. VI, Teil B: **Behn,** Psychologische Methoden der Traumforschung. — **Lindworski,** Methoden der Phantasie. — Methoden der Denkforschung. — **Wreschner,** Analyse der Vorstellung und des Gedächtnisses.
ieferung aus Abt. VII: **Wetzel,** Peri- und diagraphische Meßapparate zur Feststellung von Umrißformen. — **Knopfli,** Tiergeographie. — **Keller,** Haustierforschung. — **Sussdorf-**

Einteilung des Handbuches der biologischen Arbeitsmethoden

herausgegeben von

Geh. Med.-Rat Prof. Dr. Emil Abderhalden.

Abt. I. Chemische Methoden.

Teil 1 u. 2: Allgemeine chemische Methoden.
„ 3: Allgemeine analytische Methoden.
Teil 4/10: Spezielle analytische und synthetisch Methoden.

Abt. II. Physikalische Methoden.

Teil 1: *A*. Optische Methoden.
Teil 2: *B*. Weitere physikalische Methoden.

Abt. III. Physikalisch-chemische Methoden.

Teil *A*. Allgemeine und spezielle Methoden zur Untersuchung des Verhaltens gelöster Stoffe.
Teil *B*. Methoden der Kolloidforschung.

Abt. IV. Angewandte chemische und physikalische Methoden.

Teil 1: I. Methoden der Fermentforschung. Allgemeiner Teil.
„ 2: I. Spezieller Teil.
„ 3: II. Untersuchungen von Geweben u. Körperflüssigkeiten des tierischen Organismus.
A. Untersuchungen d. Blutes u. d. Lymphe.
a) Chemische Methoden;
b) Physikal.-chem. Methoden.
„ 4: II. *A*. *c*) Physikalische Methoden;
α) Blut; β) Lymphe u. Transsudate.
B. Untersuchung der Milch.
C. Untersuchungen von Geweben auf be stimmte Verbindungen.
Teil 5/6: *D*. Untersuchungen des Harns.
E. Untersuchungen des Darminhaltes.
„ 7: III. Chemische u. physikalische Untersuchungs methoden der Pharmakologie, Pharmaz Toxikologie, forensen Medizin u. Hygiene
„ 8: IV. Nahrungs- und Genußmittel.
„ 9/10: V. Methoden zur quantitativen Bestimmun des Stoffwechsels des Gesamtorganismu von Organen und Zellen.

Abt. V. Angewandte chemische, physikalische, physikalisch-chemische und biologische Methoden

Methoden zum Studium der Funktionen der einzelnen Organe des tierischen Organismus.
Teil 1/2: Allgemeine Methoden.
„ 3: Methodik der Entwicklungsmechanik und Methoden zur Untersuchung der Funktionen bestimmter Organe.
a) des Verdauungsapparates,
b) der Leber,
c) des Harnapparates,
d) der Organe mit Inkreten.
„ 4: Methoden zur Untersuchung der Funktionen des Kreislaufapparates,
a) des Herzens,
b) des peripheren Kreislaufes,
c) des Lymphsystems,
d) der Atmungsorgane.
Teil 5: Methoden der allgemeinen Muskel- un Nervenphysiologie. Methoden der spezielle Muskel- und Nervenphysiologie.
a) Methoden beim Arbeiten mit glatt muskeligen Organen,
b) Methoden zur Untersuchung der Funktione der Skeletteile mit Einschluß der quer gestreiften Muskeln,
c) des zentralen u. peripheren Nervensystem
„ 6/7: Sinnesorgane

Abt. VI. Methoden der experimentellen Psychologie.

Teil *A* u. *B*: Reine Psychologie.
1. Individuelle Psychologie,
2. Psychologie der Umwelt,
„ *C*: 3. Völkerpsychologie,
4. Methoden der Entwicklungspsychologie.
Angewandte Psychologie.
1. In methodischer Hinsicht,
2. Wirtschaftpsychologie,
3. Experimentelle Pädagogik,
4. Juristische Psychologie,
5. Militärpsychologie,
Teil *D*: 6. Psychologische Methodik in der Pathologie
7. Vergleichende Tierpsychologie.

Abt. VII. Methoden der vergleichenden morphologischen Forschung.

Abt. VIII. Methoden der experimentell morphologischen Pathologie.

Allgemeine Methoden,
Mikroskopische Untersuchungsmethoden,
Makroskopische Untersuchungsmethoden und ex perimentell morphologische Methoden,
Physikalisch-chemische und chemische Methoden.

Abt. IX. Methoden zur Erforschung der Leistungen des tierischen Organismus.

Teil 1: I. Allgemeine Methoden,
II. Spezielle Methoden,
a) Züchtung von Wirbeltieren,
b) Züchtung von wirbellosen Tieren.
Methoden der Süßwasserbiologie.
Methoden der Meerwasserbiologie.
Teil 2: Methoden zur Erforschung bestimmter Funk tionen bei einzelnen Tierarten.
a) Wirbeltiere, *b*) wirbellose Tiere
Methoden der Vererbungsforschung.

Abt. X. Methoden der Geologie, Mineralogie, Paläobiologie, Geographie.

Abt. XI. Methoden zur Erforschung der Leistungen des Pflanzenorganismus.

A: Allgemeine Methoden,
B: Spezielle Methoden.
a) Bodenuntersuchungen,
b) Pflanze.
Methoden zur Untersuchung der Keimung un des Wachstums.
Methoden der Reizphysiologie.
Methoden der experimentellen Morphologie.

Abt. XII. Methoden zur Erforschung der Leistungen von einzelligen Lebewesen.

A: Allgemeine Methoden.
B: Spezielle Methoden.
a) Hefe,
b) Rhizopoden, Flagellaten, Sporozoen u. Infusori
c) Malariaparasiten,
d) Bakterien.

Abt. XIII. Methoden der Immunitätsforschung und Methoden der experimentellen Therapie.

